

## TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

## NOTIFICATION D'ELECTION

(règle 61.2 du PCT)

Expéditeur: le BUREAU INTERNATIONAL

Destinataire:

Commissioner  
 US Department of Commerce  
 United States Patent and Trademark  
 Office, PCT  
 2011 South Clark Place Room  
 CP2/5C24  
 Arlington, VA 22202  
 ETATS-UNIS D'AMERIQUE  
 en sa qualité d'office élu

Date d'expédition (jour/mois/année) 13 août 2001 (13.08.01)	
Demande internationale no PCT/FR00/02506	Référence du dossier du déposant ou du mandataire 341178/18411
Date du dépôt international (jour/mois/année) 12 septembre 2000 (12.09.00)	Date de priorité (jour/mois/année) 13 septembre 1999 (13.09.99)
Déposant SALOMIR, Rares-Vasile etc	

1. L'office désigné est avisé de son élection qui a été faite:



dans la demande d'examen préliminaire international présentée à l'administration chargée de l'examen préliminaire international le:

09 avril 2001 (09.04.01)



dans une déclaration visant une élection ultérieure déposée auprès du Bureau international le:

2. L'élection ☒ a été faite

n'a pas été faite

avant l'expiration d'un délai de 19 mois à compter de la date de priorité ou, lorsque la règle 32 s'applique, dans le délai visé à la règle 32.2b).

Bureau international de l'OMPI 34, chemin des Colombettes 1211 Genève 20, Suisse	Fonctionnaire autorisé S. Mafla (Fax 338.87.40)
no de télécopieur: (41-22) 740.14.35	no de téléphone: (41-22) 338.83.38

## TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

NOTIFICATION DE L'ENREGISTREMENT  
D'UN CHANGEMENT(règle 92bis.1 et  
instruction administrative 422 du PCT)

Expéditeur: le BUREAU INTERNATIONAL

Destinataire:

Martin, Jean-Jacques  
Cabinet Regimbeau  
20, rue de Chazelles  
F-75847 Paris Cedex 17  
FRANCE

Date d'expédition (jour/mois/année) 27 novembre 2001 (27.11.01)	NOTIFICATION IMPORTANTE
Référence du dossier du déposant ou du mandataire 341178/18411	
Demande internationale no PCT/FR00/02506	Date du dépôt international (jour/mois/année) 12 septembre 2000 (12.09.00)

1. Les renseignements suivants étaient enregistrés en ce qui concerne:		
<input type="checkbox"/> le déposant	<input type="checkbox"/> l'inventeur	<input checked="" type="checkbox"/> le mandataire
<input type="checkbox"/> le représentant commun		
Nom et adresse Martin, Jean-Jacques Cabinet Regimbeau 26, avenue Kléber F-75116 Paris FRANCE	Nationalité (nom de l'Etat)	Domicile (nom de l'Etat)
	no de téléphone 01 44 29 35 00	
	no de télécopieur 01 44 29 35 99	
	no de téléimprimeur	
2. Le Bureau international notifie au déposant que le changement indiqué ci-après a été enregistré en ce qui concerne:		
<input type="checkbox"/> la personne	<input type="checkbox"/> le nom	<input checked="" type="checkbox"/> l'adresse
<input type="checkbox"/> la nationalité		
<input type="checkbox"/> le domicile		
Nom et adresse Martin, Jean-Jacques Cabinet Regimbeau 20, rue de Chazelles F-75847 Paris Cedex 17 FRANCE	Nationalité (nom de l'Etat)	Domicile (nom de l'Etat)
	no de téléphone +33 1 44 29 35 00	
	no de télécopieur +33 1 44 29 35 99	
	no de téléimprimeur	
3. Observations complémentaires, le cas échéant:		
4. Une copie de cette notification a été envoyée:		
<input checked="" type="checkbox"/> à l'office récepteur	<input type="checkbox"/> aux offices désignés concernés	
<input type="checkbox"/> à l'administration chargée de la recherche internationale	<input checked="" type="checkbox"/> aux offices élus concernés	
<input type="checkbox"/> à l'administration chargée de l'examen préliminaire international	<input type="checkbox"/> autre destinataire:	

Bureau international de l'OMPI 34, chemin des Colombettes 1211 Genève 20, Suisse	Fonctionnaire autorisé: Diana NISSEN
no de télécopieur (41-22) 740.14.35	no de téléphone (41-22) 338.83.38

## PCT

## RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

(article 18 et règles 43 et 44 du PCT)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire 341178/18411	<b>POUR SUITE A DONNER</b> voir la notification de transmission du rapport de recherche internationale (formulaire PCT/ISA/220) et, le cas échéant, le point 5 ci-après	
Demande internationale n° PCT/FR 00/ 02506	Date du dépôt international(jour/mois/année) 12/09/2000	(Date de priorité (la plus ancienne) (jour/mois/année) 13/09/1999

Déposant

CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE CNRS

Le présent rapport de recherche internationale, établi par l'administration chargée de la recherche internationale, est transmis au déposant conformément à l'article 18. Une copie en est transmise au Bureau international.

Ce rapport de recherche internationale comprend 2 feuilles.



Il est aussi accompagné d'une copie de chaque document relatif à l'état de la technique qui y est cité.

## 1. Base du rapport

- a. En ce qui concerne la **langue**, la recherche internationale a été effectuée sur la base de la demande internationale dans la langue dans laquelle elle a été déposée, sauf indication contraire donnée sous le même point.



la recherche internationale a été effectuée sur la base d'une traduction de la demande internationale remise à l'administration.

- b. En ce qui concerne les **séquences de nucléotides ou d'acides aminés** divulguées dans la demande internationale (le cas échéant), la recherche internationale a été effectuée sur la base du listage des séquences :



contenu dans la demande internationale, sous forme écrite.



déposée avec la demande internationale, sous forme déchiffrable par ordinateur.



remis ultérieurement à l'administration, sous forme écrite.



remis ultérieurement à l'administration, sous forme déchiffrable par ordinateur.



La déclaration, selon laquelle le listage des séquences présenté par écrit et fourni ultérieurement ne va pas au-delà de la divulgation faite dans la demande telle que déposée, a été fournie.



La déclaration, selon laquelle les informations enregistrées sous forme déchiffrable par ordinateur sont identiques à celles du listage des séquences présenté par écrit, a été fournie.

2. ☐ Il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (voir le cadre I).

3. ☐ Il y a absence d'unité de l'invention (voir le cadre II).

4. En ce qui concerne le **titre**,

le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant.



Le texte a été établi par l'administration et a la teneur suivante:

5. En ce qui concerne l'**abrégé**,

le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant



le texte (reproduit dans le cadre III) a été établi par l'administration conformément à la règle 38.2b). Le déposant peut présenter des observations à l'administration dans un délai d'un mois à compter de la date d'expédition du présent rapport de recherche internationale.

6. La figure **des dessins** à publier avec l'abrégé est la Figure n°

suggérée par le déposant.



parce que le déposant n'a pas suggéré de figure.



parce que cette figure caractérise mieux l'invention.

3



Aucune des figures n'est à publier.

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De XXXXXXXXXX Internationale No  
PCT/FR 00/02506

**A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE**  
CIB 7 A61N7/02 G01R33/48

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

**B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE**

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)  
CIB 7 A61N G01N G01R A61B

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)  
EPO-Internal, WPI Data, PAJ

**C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS**

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	EP 0 734 742 A (KABUSHIUKI KAISHA TOSHIBA) 2 octobre 1996 (1996-10-02) colonne 19, ligne 30 - ligne 37 colonne 32, ligne 8 - ligne 15 ---	1-5
X	EP 0 627 206 A (KABUSHIKI KAISHA TOSHIBA) 7 décembre 1994 (1994-12-07) page 11, ligne 25 - ligne 33; figure 4 ---	1-5
A	US 5 307 812 A (HARDY CHRISTOPHER J ET AL) 3 mai 1994 (1994-05-03) colonne 2, ligne 40 - ligne 53 colonne 4, ligne 55 - ligne 64 ---	1-5
A	US 5 443 068 A (CLINE HARVEY E ET AL) 22 août 1995 (1995-08-22) colonne 3, ligne 51 - ligne 58; figure 1 -----	1-5

☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

\* Catégories spéciales de documents cités:

- \*A\* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- \*E\* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- \*L\* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- \*O\* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- \*P\* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- \*T\* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- \*X\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- \*Y\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- \* & \* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

8 décembre 2000

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

18/12/2000

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale  
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Mayer, E

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 00/02506

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP 0734742	A	02-10-1996	JP	9103434 A	22-04-1997
			US	6086535 A	11-07-2000
			US	5984881 A	16-11-1999
EP 0627206	A	07-12-1994	JP	7047078 A	21-02-1995
			JP	7047079 A	21-02-1995
			JP	6315541 A	15-11-1994
			US	5553618 A	10-09-1996
			US	5722411 A	03-03-1998
US 5307812	A	03-05-1994	EP	0648339 A	19-04-1995
			JP	7507708 T	31-08-1995
			WO	9423308 A	13-10-1994
			US	5327884 A	12-07-1994
			US	5323779 A	28-06-1994
US 5443068	A	22-08-1995	NONE		

Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

10/070 929

Applicant's or agent's file reference 341178/18411	<b>FOR FURTHER ACTION</b> See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/FR00/02506	International filing date (day/month/year) 12 September 2000 (12.09.00)	Priority date (day/month/year) 13 September 1999 (13.09.99)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61N 7/02,		
Applicant CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE (CNRS)		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of 4 sheets, including this cover sheet.

☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of \_\_\_\_\_ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 09 April 2001 (09.04.01)	Date of completion of this report 14 September 2001 (14.09.2001)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/FR00/02506

## I. Basis of the report

1. This report has been drawn on the basis of (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.*):

☒ the international application as originally filed.

☒ the description, pages 1-18, as originally filed,  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand,  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_,  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_.

☒ the claims, Nos. 1-5, as originally filed,  
Nos. \_\_\_\_\_, as amended under Article 19,  
Nos. \_\_\_\_\_, filed with the demand,  
Nos. \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_,  
Nos. \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_.

☒ the drawings, sheets/fig 1/9 - 9/9, as originally filed,  
sheets/fig \_\_\_\_\_, filed with the demand,  
sheets/fig \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_,  
sheets/fig \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_.

2. The amendments have resulted in the cancellation of:

☐ the description, pages \_\_\_\_\_

☐ the claims, Nos. \_\_\_\_\_

☐ the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_

3. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

4. Additional observations, if necessary:

**V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement****1. Statement**

Novelty (N)	Claims	1-5	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	1-5	YES
	Claims		NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-5	YES
	Claims		NO

**2. Citations and explanations**

The prior art according to document EP-A-0 734 742 discloses fourteen embodiments of the invention of an assembly for the heat-treatment of biological tissue. One of the embodiments (see column 5, lines 40-50 and the text relating to the ninth embodiment, columns 29-34) includes the features according to the preamble of Claim 1, except for the feature whereby the amount of energy is not determined on the basis of the temperature that should be provided to the target area. The digital processing means for calculating temperature gradients according to the characterizing part of Claim 1 are likewise not provided.

The same analysis applies to document EP-A-0 627 206. A means for determining the energy on the basis of the measured temperature to be provided and digital processing means for calculating temperature gradients are not clearly and unambiguously disclosed.

The closest prior art is therefore provided by the documents cited on page 2, lines 2-15 of the description. The invention takes into consideration the actual spatial distribution of the temperature in the target area. This spatial distribution of the temperature is used to deduce temperature gradients. This leads to a more precise



estimate of the amount of energy to be provided and thus enables the desired temperature to be reached more quickly and the temperature of the tissue to be maintained with greater stability. Claim 1 therefore meets the requirements of PCT Article 33, as do dependent Claims 2-4.

unité de



(74) Mandataires: Martin, Jean-Jacques etc.; Cabinet Regimbeau, 26, avenue Kléber, F-75116 Paris (FR).

(81) États désignés (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) États désignés (*régional*): brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien

(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**Publiée:**

— Avec rapport de recherche internationale.

*En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.*

contrôle (300) comprenant des moyens (330) pour déterminer, à partir de la température mesurée dans la zone cible, la quantité d'énergie devant être fournie à la zone cible, et des moyens pour commander (350) aux moyens générateurs de l'énergie (100), de délivrer cette valeur de la puissance; caractérisé par le fait que l'unité de contrôle (300) comprend en outre des moyens de traitement numérique (320), point par point, de la distribution spatiale de la température dans la zone cible et son environnement.

(19) World Intellectual Property Organization

International Bureau

WIPO

(43) International publication date

22 March 2001 (22.03.2001)

PCT

(10) International publication number

WO 01/19457 A1

(51) International patent classification<sup>7</sup>: A61N 7/02,  
G01R 33/48

(21) International application number: PCT/FR00/02506

(22) International filing date: 12 September 2000 (12.09.2000)

(25) Language of filing: French

(26) Language of publication: French

(30) Data relating to the priority:  
99/11,418 13 September 1999 (13.09.1999) FR

(71) Applicant (for all designated States except US):  
CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE  
SCIENTIFIQUE (CNRS) [FR/FR]; 3, rue Michel  
Ange, F-75794 Paris Cedex 16 (FR).

(72) Inventors; and

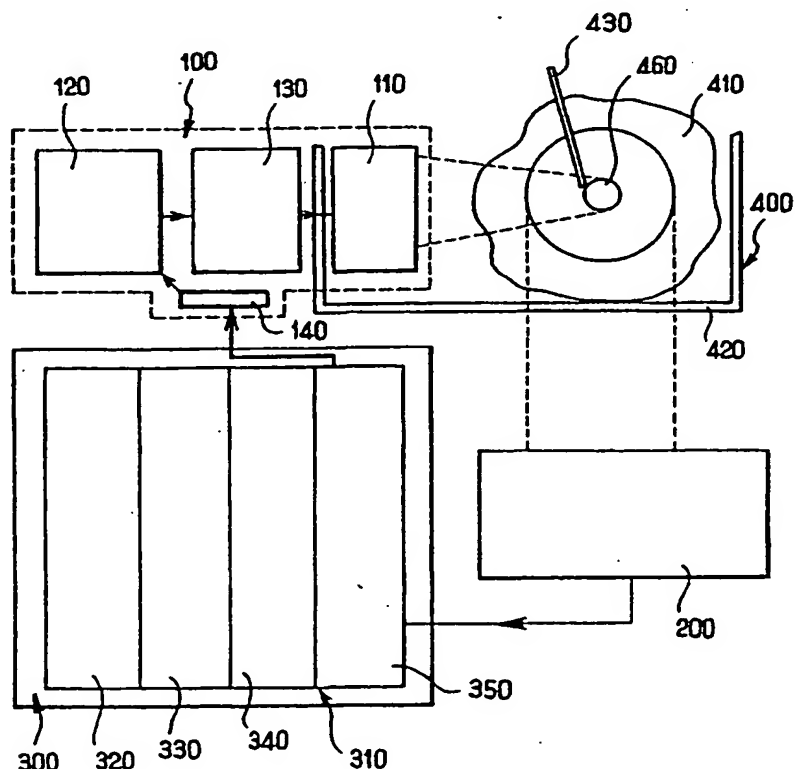
(75) Inventors/Applicants (US only): SALOMIR, Rares-  
Vasile [RO/FR]; 25, rue Monsarrat, F-33800 Bordeaux  
(FR). de ZWART, Jacobus, Adrianus [NL/FR]; 66, rue  
de Pessac, F-33000 Bordeaux (FR). VIMEUX, Frédéric  
[FR/FR]; 66, rue de Pessac, F-33000 Bordeaux (FR).  
MOONEN, Christ [NL/FR]; 24, rue du Soleil Levant,  
F-33170 Gradignan (FR).

[continued on next page]

As printed

(54) Title: SET FOR HEAT TREATMENT OF BIOLOGICAL TISSUES AND METHOD USING SAME

(54) Titre: ENSEMBLE DE TRAITEMENT THERMIQUE DE TISSUS BIOLOGIQUES ET PROCEDE DE MISE EN OEUVRE DE CET ENSEMBLE



(57) Abstract: The invention concerns a set for heat treatment of a target zone of a biological tissue (410), comprising energy-generating means (100) to supply energy locally in the target zone, means (200) for measuring and recording temperature in the target zone, a control unit (300) comprising means (330) for determining, on the basis of temperature measured in the target zone, the amount of energy required to be supplied to the target zone, and means for controlling (350) the energy-generating means (100) to deliver said power value. The invention is characterised in that the control unit (300) further includes means for point by point digital processing (320) of the spatial distribution of temperature in the target zone and its immediate surroundings.

(57) Abrégé: La présente invention concerne un ensemble pour le traitement thermique d'une zone cible d'un tissu biologique (410), comprenant des moyens générateurs d'énergie (100) pour fournir localement de l'énergie dans la zone cible; des moyens (200) pour mesurer et enregistrer la température dans la zone cible; une

[continued on next page]

(74) **Representatives:** Martin, Jean-Jacques etc.; Cabinet Regimbeau, 26, avenue Kléber, F-75116 Paris (FR).

(81) **Designated states (national):** AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) **Designated states (regional):** ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian

Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**Published:**

- *With the International Search Report.*

*For an explanation of the two-letter codes and the other abbreviations, reference is made to the explanations ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") at the beginning of each regular edition of the PCT Gazette.*

---

contrôle (300) comprenant des moyens (330) pour déterminer, à partir de la température mesurée dans la zone cible, la quantité d'énergie devant être fournie à la zone cible, et des moyens pour commander (350) aux moyens générateurs de l'énergie (100), de délivrer cette valeur de la puissance; caractérisé par le fait que l'unité de contrôle (300) comprend en outre des moyens de traitement numérique (320), point par point, de la distribution spatiale de la température dans la zone cible et son environnement.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern Application No  
PCT/FR 00/02506

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
IPC 7 A61N7/02 G01R33/48

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61N G01N G01R A61B

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 734 742 A (KABUSHIUKI KAISHA TOSHIBA) 2 October 1996 (1996-10-02) column 19, line 30 - line 37 column 32, line 8 - line 15	1-5
X	EP 0 627 206 A (KABUSHIKI KAISHA TOSHIBA) 7 December 1994 (1994-12-07) page 11, line 25 - line 33; figure 4	1-5
A	US 5 307 812 A (HARDY CHRISTOPHER J ET AL) 3 May 1994 (1994-05-03) column 2, line 40 - line 53 column 4, line 55 - line 64	1-5
A	US 5 443 068 A (CLINE HARVEY E ET AL) 22 August 1995 (1995-08-22) column 3, line 51 - line 58; figure 1	1-5

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents:

\*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

\*E\* earlier document but published on or after the international filing date

\*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

\*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

\*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

\*S\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

8 December 2000

Date of mailing of the international search report

18/12/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Mayer, E

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members.

International Publication No

PCT/FR 00/02506

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0734742	A	02-10-1996	JP 9103434 A	22-04-1997
			US 6086535 A	11-07-2000
			US 5984881 A	16-11-1999
EP 0627206	A	07-12-1994	JP 7047078 A	21-02-1995
			JP 7047079 A	21-02-1995
			JP 6315541 A	15-11-1994
			US 5553618 A	10-09-1996
			US 5722411 A	03-03-1998
US 5307812	A	03-05-1994	EP 0648339 A	19-04-1995
			JP 7507708 T	31-08-1995
			WO 9423308 A	13-10-1994
			US 5327884 A	12-07-1994
			US 5323779 A	28-06-1994
US 5443068	A	22-08-1995	NONE	

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dema Internationale No

PCT/FR 00/02506

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE  
CIB 7 A61N7/02 G01R33/48

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

## B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 A61N G01N G01R A61B

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ

## C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	EP 0 734 742 A (KABUSHIUKI KAISHA TOSHIBA) 2 octobre 1996 (1996-10-02) colonne 19, ligne 30 - ligne 37 colonne 32, ligne 8 - ligne 15	1-5
X	EP 0 627 206 A (KABUSHIKI KAISHA TOSHIBA) 7 décembre 1994 (1994-12-07) page 11, ligne 25 - ligne 33; figure 4	1-5
A	US 5 307 812 A (HARDY CHRISTOPHER J ET AL) 3 mai 1994 (1994-05-03) colonne 2, ligne 40 - ligne 53 colonne 4, ligne 55 - ligne 64	1-5
A	US 5 443 068 A (CLINE HARVEY E ET AL) 22 août 1995 (1995-08-22) colonne 3, ligne 51 - ligne 58; figure 1	1-5

☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

\* Catégories spéciales de documents cités:

\*A\* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

\*E\* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

\*L\* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

\*O\* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

\*P\* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

\*T\* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

\*X\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

\*Y\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

\*Z\* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

8 décembre 2000

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

18/12/2000

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale  
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Mayer, E



# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande Internationale No

PCT/FR 00/02506

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 0734742 A	02-10-1996	JP 9103434 A	22-04-1997
		US 6086535 A	11-07-2000
		US 5984881 A	16-11-1999
EP 0627206 A	07-12-1994	JP 7047078 A	21-02-1995
		JP 7047079 A	21-02-1995
		JP 6315541 A	15-11-1994
		US 5553618 A	10-09-1996
		US 5722411 A	03-03-1998
US 5307812 A	03-05-1994	EP 0648339 A	19-04-1995
		JP 7507708 T	31-08-1995
		WO 9423308 A	13-10-1994
		US 5327884 A	12-07-1994
		US 5323779 A	28-06-1994
US 5443068 A	22-08-1995	AUCUN	

PCT

REC'D 18 SEP 2001

WIPO

PCT

## RAPPORT D'EXAMEN PRELIMINAIRE INTERNATIONAL

(article 36 et règle 70 du PCT)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire 341178/18411	<b>POUR SUITE A DONNER</b> voir la notification de transmission du rapport d'examen préliminaire international (formulaire PCT/IPEA/416)	
Demande internationale n° PCT/FR00/02506	Date du dépôt international (jour/mois/année) 12/09/2000	Date de priorité (jour/mois/année) 13/09/1999
Classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois classification nationale et CIB A61N7/02		
Déposant CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE CNRS		
<p>1. Le présent rapport d'examen préliminaire international, établi par l'administration chargée de l'examen préliminaire international, est transmis au déposant conformément à l'article 36.</p> <p>2. Ce RAPPORT comprend 4 feuilles, y compris la présente feuille de couverture.</p> <p><input type="checkbox"/> Il est accompagné d'ANNEXES, c'est-à-dire de feuilles de la description, des revendications ou des dessins qui ont été modifiées et qui servent de base au présent rapport ou de feuilles contenant des rectifications faites auprès de l'administration chargée de l'examen préliminaire international (voir la règle 70.16 et l'instruction 607 des Instructions administratives du PCT).</p> <p>Ces annexes comprennent feuilles.</p>		
<p>3. Le présent rapport contient des indications relatives aux points suivants:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>I <input checked="" type="checkbox"/> Base du rapport</li><li>II <input type="checkbox"/> Priorité</li><li>III <input type="checkbox"/> Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle</li><li>IV <input type="checkbox"/> Absence d'unité de l'invention</li><li>V <input checked="" type="checkbox"/> Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration</li><li>VI <input type="checkbox"/> Certains documents cités</li><li>VII <input type="checkbox"/> Irrégularités dans la demande internationale</li><li>VIII <input type="checkbox"/> Observations relatives à la demande internationale</li></ul>		
Date de présentation de la demande d'examen préliminaire internationale 09/04/2001	Date d'achèvement du présent rapport 14.09.2001	
Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire international:  Office européen des brevets D-80298 Munich Tél. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Fonctionnaire autorisé Schoeffmann, H N° de téléphone +49 89 2399 2625 	

# RAPPORT D'EXAMEN PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL

Demande internationale n° PCT/FR00/02506

## I. Bas du rapport

1. En ce qui concerne les **éléments** de la demande internationale (*les feuilles de remplacement qui ont été remises à l'office récepteur en réponse à une invitation faite conformément à l'article 14 sont considérées dans le présent rapport comme "initialement déposées" et ne sont pas jointes en annexe au rapport puisqu'elles ne contiennent pas de modifications (règles 70.16 et 70.17)*):

### Description, pages:

1-18                      version initiale

### Revendications, N°:

1-5                      version initiale

### Dessins, feuilles:

1/9-9/9                      version initiale

2. En ce qui concerne la **langue**, tous les éléments indiqués ci-dessus étaient à la disposition de l'administration ou lui ont été remis dans la langue dans laquelle la demande internationale a été déposée, sauf indication contraire donnée sous ce point.

Ces éléments étaient à la disposition de l'administration ou lui ont été remis dans la langue suivante: , qui est :

- ☐ la langue d'une traduction remise aux fins de la recherche internationale (selon la règle 23.1(b)).
- ☐ la langue de publication de la demande internationale (selon la règle 48.3(b)).
- ☐ la langue de la traduction remise aux fins de l'examen préliminaire internationale (selon la règle 55.2 ou 55.3).

3. En ce qui concerne les **séquences de nucléotides ou d'acide aminés** divulguées dans la demande internationale (le cas échéant), l'examen préliminaire internationale a été effectué sur la base du listage des séquences :

- ☐ contenu dans la demande internationale, sous forme écrite.
- ☐ déposé avec la demande internationale, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- ☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme écrite.
- ☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- ☐ La déclaration, selon laquelle le listage des séquences par écrit et fourni ultérieurement ne va pas au-delà de la divulgation faite dans la demande telle que déposée, a été fournie.
- ☐ La déclaration, selon laquelle les informations enregistrées sous déchiffrable par ordinateur sont identiques à celles du listage des séquences Présenté par écrit, a été fournie.

4. Les modifications ont entraîné l'annulation :

**RAPPORT D'EXAMEN  
PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n° PCT/FR00/02506

- ☐ de la description, pages :
- ☐ des revendications, n<sup>os</sup> :
- ☐ des dessins, feuilles :

5. ☐ Le présent rapport a été formulé abstraction faite (de certaines) des modifications, qui ont été considérées comme allant au-delà de l'exposé de l'invention tel qu'il a été déposé, comme il est indiqué ci-après (règle 70.2(c)) :

*(Toute feuille de remplacement comportant des modifications de cette nature doit être indiquée au point 1 et annexée au présent rapport)*

6. Observations complémentaires, le cas échéant :

**V. Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration**

1. Déclaration

Nouveauté	Oui : Revendications 1-5
	Non : Revendications
Activité inventive	Oui : Revendications 1-5
	Non : Revendications
Possibilité d'application industrielle	Oui : Revendications 1-5
	Non : Revendications

2. Citations et explications  
**voir feuille séparée**

**Concernant I point V**

L'art antérieur selon le document EP-A-0 734 742 divulgue 14 modes de réalisations de l'invention d'un ensemble pour le traitement thermique d'un tissu biologique. L'une des réalisations (voir col.5, lignes 40-50 et le texte concernant le neuvième mode de réalisation, col.29-34) comprend les caractéristiques selon le préambule de la revendication 1 à l'exception de la caractéristique selon laquelle la quantité d'énergie n'est pas déterminée à partir de la température devant être fournie à la zone cible. Les moyens de traitement numérique pour calculer des gradients de température, selon la partie caractérisante de la revendication 1, ne sont pas également prévus.

La même analyse s'applique au document EP-0 627 206: ni une détermination de l'énergie à partir de la température mesurée devant être fournie ni les moyens de traitement numérique pour calculer des gradients de température ne sont divulgués d'une manière claire et dépourvue d'ambiguïté.

L'art antérieur, le plus proche est donc donné par les documents cités dans la description à la page 2, lignes 2-15. L'invention prend en compte la distribution spatiale réelle de la température dans la zone cible. Cette distribution spatiale de la température est utilisée pour en déduire des gradients de température. Ceci permet d'estimer, avec plus de précision, quelle doit être la quantité d'énergie à déposer et donc de parvenir plus rapidement à la température souhaitée et de maintenir la température du tissu avec une plus grande stabilité. La revendication 1 satisfait donc aux conditions de l'article 33 PCT ainsi que les revendications dépendantes 2-4.

PCT

## REQUÊTE

Le soussigné requiert que la présente demande internationale soit traitée conformément au Traité de coopération en matière de brevets.

Réserve à l'office récepteur

Demande internationale n°

Date du dépôt international

Nom de l'office récepteur et "Demande internationale PCT"

Référence du dossier du déposant ou du mandataire (facultatif)  
(12 caractères au maximum) 341178/18411

## Cadre n° I TITRE DE L'INVENTION

Ensemble de traitement thermique de tissus biologiques et procédé de mise en oeuvre de cet ensemble

## Cadre n° II DÉPOSANT

Nom et adresse : (Nom de famille suivi du prénom; pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays. Le pays de l'adresse indiquée dans ce cadre est l'État où le déposant a son domicile si aucun domicile n'est indiqué ci-dessous.)

CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE (CNRS)

3 Rue Michel Ange

75794 PARIS CEDEX 16

FRANCE

☐ Cette personne est aussi inventeur.

n° de téléphone

n° de télécopieur

n° de téléimprimeur

Nationalité (nom de l'État) :  
FRDomicile (nom de l'État) :  
FR

Cette personne est  
déposant pour :

☐ tous les États  
désignés

☒ tous les États désignés sauf  
les États-Unis d'Amérique

☐ les États-Unis d'Amérique  
seulement

☐ les États indiqués dans  
le cadre supplémentaire

## Cadre n° III AUTRE(S) DÉPOSANT(S) OU (AUTRE(S)) INVENTEUR(S)

Nom et adresse : (Nom de famille suivi du prénom; pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays. Le pays de l'adresse indiquée dans ce cadre est l'État où le déposant a son domicile si aucun domicile n'est indiqué ci-dessous.)

SALOMIR Rares-Vasile

25, rue Monsarrat

33800 BORDEAUX

FRANCE

Cette personne est :

☐ déposant seulement

☒ déposant et inventeur

☐ inventeur seulement  
(Si cette case est cochée,  
ne pas remplir la suite.)
Nationalité (nom de l'État) :  
RODomicile (nom de l'État) :  
FR

Cette personne est  
déposant pour :

☐ tous les États  
désignés

☐ tous les États désignés sauf  
les États-Unis d'Amérique

☒ les États-Unis d'Amérique  
seulement

☐ les États indiqués dans  
le cadre supplémentaire

☒ D'autres déposants ou inventeurs sont indiqués sur une feuille annexe.

## Cadre n° IV MANDATAIRE OU REPRÉSENTANT COMMUN; OU ADRESSE POUR LA CORRESPONDANCE

La personne dont l'identité est donnée ci-dessous est/à été désignée pour agir au nom du ou des déposants auprès des autorités internationales compétentes, comme:

☒ mandataire

☐ représentant commun

Nom et adresse : (Nom de famille suivi du prénom; pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays.)

MARTIN Jean-Jacques, SCHRIMPF Robert, AHNER Francis,

WARCOIN Jacques, TEXIER Christian, LE FORESTIER Eric

Cabinet REGIMBEAU

26 Avenue Kléber

75116 PARIS - FRANCE

n° de téléphone

01 45 00 92 02

n° de télécopieur

01 45 00 46 12

n° de téléimprimeur

☐ Adresse pour la correspondance : cocher cette case lorsque aucun mandataire ni représentant commun n'est/n'a été désigné et que l'espace ci-dessus est utilisé pour indiquer une adresse spéciale à laquelle la correspondance doit être envoyée.

Suite du cadre n° III    AUTRE(S) DÉPOSANT(S) OU (AUTRE(S)) INVENTEUR(S)	
<i>Si aucun des sous-cadres suivants n'est utilisé, cette feuille ne doit pas être incluse dans la requête.</i>	
<p>Nom et adresse : <i>(Nom de famille suivi du prénom; pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays. Le pays de l'adresse indiquée dans ce cadre est l'État où le déposant a son domicile si aucun domicile n'est indiqué ci-dessous.)</i></p> <p>de ZWART Jacobus Adrianus 66, rue de Pessac 33000 BORDEAUX FRANCE</p>	<p>Cette personne est :</p> <p><input type="checkbox"/> déposant seulement</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> déposant et inventeur</p> <p><input type="checkbox"/> inventeur seulement <i>(Si cette case est cochée, ne pas remplir la suite.)</i></p>
Nationalité (nom de l'État) : NL	Domicile (nom de l'État) : FR
Cette personne est déposant pour : <input type="checkbox"/> tous les États désignés <input type="checkbox"/> tous les États désignés sauf les États-Unis d'Amérique <input checked="" type="checkbox"/> les États-Unis d'Amérique seulement <input type="checkbox"/> les États indiqués dans le cadre supplémentaire	
<p>Nom et adresse : <i>(Nom de famille suivi du prénom; pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays. Le pays de l'adresse indiquée dans ce cadre est l'État où le déposant a son domicile si aucun domicile n'est indiqué ci-dessous.)</i></p> <p>VIMEUX Frédéric 66, rue de Pessac 33000 BORDEAUX FRANCE</p>	<p>Cette personne est :</p> <p><input type="checkbox"/> déposant seulement</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> déposant et inventeur</p> <p><input type="checkbox"/> inventeur seulement <i>(Si cette case est cochée, ne pas remplir la suite.)</i></p>
Nationalité (nom de l'État) : FR	Domicile (nom de l'État) : FR
Cette personne est déposant pour : <input type="checkbox"/> tous les États désignés <input type="checkbox"/> tous les États désignés sauf les États-Unis d'Amérique <input checked="" type="checkbox"/> les États-Unis d'Amérique seulement <input type="checkbox"/> les États indiqués dans le cadre supplémentaire	
<p>Nom et adresse : <i>(Nom de famille suivi du prénom; pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays. Le pays de l'adresse indiquée dans ce cadre est l'État où le déposant a son domicile si aucun domicile n'est indiqué ci-dessous.)</i></p> <p>MOONEN Christ 24, rue du Soleil Levant 33170 GRADIGNAN FRANCE</p>	<p>Cette personne est :</p> <p><input type="checkbox"/> déposant seulement</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> déposant et inventeur</p> <p><input type="checkbox"/> inventeur seulement <i>(Si cette case est cochée, ne pas remplir la suite.)</i></p>
Nationalité (nom de l'État) : NL	Domicile (nom de l'État) : FR
Cette personne est déposant pour : <input type="checkbox"/> tous les États désignés <input type="checkbox"/> tous les États désignés sauf les États-Unis d'Amérique <input checked="" type="checkbox"/> les États-Unis d'Amérique seulement <input type="checkbox"/> les États indiqués dans le cadre supplémentaire	
<p>Nom et adresse : <i>(Nom de famille suivi du prénom; pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays. Le pays de l'adresse indiquée dans ce cadre est l'État où le déposant a son domicile si aucun domicile n'est indiqué ci-dessous.)</i></p>	<p>Cette personne est :</p> <p><input type="checkbox"/> déposant seulement</p> <p><input type="checkbox"/> déposant et inventeur</p> <p><input type="checkbox"/> inventeur seulement <i>(Si cette case est cochée, ne pas remplir la suite.)</i></p>
Nationalité (nom de l'État) :	Domicile (nom de l'État) :
Cette personne est déposant pour : <input type="checkbox"/> tous les États désignés <input type="checkbox"/> tous les États désignés sauf les États-Unis d'Amérique <input type="checkbox"/> les États-Unis d'Amérique seulement <input type="checkbox"/> les États indiqués dans le cadre supplémentaire	
<input type="checkbox"/> D'autres déposants ou inventeurs sont indiqués sur une autre feuille annexe.	

## Cadre n° V DÉSIGNATION D'ÉTATS

Les désignations suivantes sont faites conformément à la règle 4.9.a) (cocher les cases appropriées; une au moins doit l'être) :

## Brevet régional

- ☒ AP Brevet ARIPO : GH Ghana, GM Gambie, KE Kenya, LS Lesotho, MW Malawi, SD Soudan, SL Sierra Leone, SZ Swaziland, TZ République-Unie de Tanzanie, UG Ouganda, ZW Zimbabwe et tout autre État qui est un État contractant du Protocole de Harare et du PCT
- ☒ EA Brevet eurasien : AM Arménie, AZ Azerbaïdjan, BY Bélarus, KG Kirghizistan, KZ Kazakhstan, MD République de Moldova, RU Fédération de Russie, TJ Tadjikistan, TM Turkménistan et tout autre État qui est un État contractant de la Convention sur le brevet eurasiatique et du PCT
- ☒ EP Brevet européen : AT Autriche, BE Belgique, CH et LI Suisse et Liechtenstein, CY Chypre, DE Allemagne, DK Danemark, ES Espagne, FI Finlande, FR France, GB Royaume-Uni, GR Grèce, IE Irlande, IT Italie, LU Luxembourg, MC Monaco, NL Pays-Bas, PT Portugal, SE Suède et tout autre État qui est un État contractant de la Convention sur le brevet européen et du PCT
- ☒ OA Brevet OAPI : BF Burkina Faso, BJ Bénin, CF République centrafricaine, CG Congo, CI Côte d'Ivoire, CM Cameroun, GA Gabon, GN Guinée, GW Guinée-Bissau, ML Mali, MR Mauritanie, NE Niger, SN Sénégal, TD Tchad, TG Togo et tout autre État qui est un État membre de l'OAPI et un État contractant du PCT (si une autre forme de protection ou de traitement est souhaitée, le préciser sur la ligne pointillée) . . . . .

Brevet national (si une autre forme de protection ou de traitement est souhaitée, le préciser sur la ligne pointillée) :

- |   |  |
|---|--|
| <input checked="" type="checkbox"/> AE Émirats arabes unis                        | <input checked="" type="checkbox"/> LR Liberia                               |
| <input checked="" type="checkbox"/> AL Albanie                                    | <input checked="" type="checkbox"/> LS Lesotho                               |
| <input checked="" type="checkbox"/> AM Arménie                                    | <input checked="" type="checkbox"/> LT Lituanie                              |
| <input checked="" type="checkbox"/> AT Autriche                                   | <input checked="" type="checkbox"/> LU Luxembourg                            |
| <input checked="" type="checkbox"/> AU Australie                                  | <input checked="" type="checkbox"/> LV Lettonie                              |
| <input checked="" type="checkbox"/> AZ Azerbaïdjan                                | <input checked="" type="checkbox"/> MA Maroc                                 |
| <input checked="" type="checkbox"/> BA Bosnie-Herzégovine                         | <input checked="" type="checkbox"/> MD République de Moldova                 |
| <input checked="" type="checkbox"/> BB Barbade                                    | <input checked="" type="checkbox"/> MG Madagascar                            |
| <input checked="" type="checkbox"/> BG Bulgarie                                   | <input checked="" type="checkbox"/> MK Ex-République yougoslave de Macédoine |
| <input checked="" type="checkbox"/> BR Brésil                                     |  |
| <input checked="" type="checkbox"/> BY Bélarus                                    | <input checked="" type="checkbox"/> MN Mongolie                              |
| <input checked="" type="checkbox"/> CA Canada                                     | <input checked="" type="checkbox"/> MW Malawi                                |
| <input checked="" type="checkbox"/> CH et LI Suisse et Liechtenstein              | <input checked="" type="checkbox"/> MX Mexique                               |
| <input checked="" type="checkbox"/> CN Chine                                      | <input checked="" type="checkbox"/> NO Norvège                               |
| <input checked="" type="checkbox"/> CR Costa Rica                                 | <input checked="" type="checkbox"/> NZ Nouvelle-Zélande                      |
| <input checked="" type="checkbox"/> CU Cuba                                       | <input checked="" type="checkbox"/> PL Pologne                               |
| <input checked="" type="checkbox"/> CZ République tchèque                         | <input checked="" type="checkbox"/> PT Portugal                              |
| <input checked="" type="checkbox"/> DE Allemagne                                  | <input checked="" type="checkbox"/> RO Roumanie                              |
| <input checked="" type="checkbox"/> DK Danemark                                   | <input checked="" type="checkbox"/> RU Fédération de Russie                  |
| <input checked="" type="checkbox"/> DM Dominique                                  | <input checked="" type="checkbox"/> SD Soudan                                |
| <input checked="" type="checkbox"/> EE Estonie                                    | <input checked="" type="checkbox"/> SE Suède                                 |
| <input checked="" type="checkbox"/> ES Espagne                                    | <input checked="" type="checkbox"/> SG Singapour                             |
| <input checked="" type="checkbox"/> FI Finlande                                   | <input checked="" type="checkbox"/> SI Slovénie                              |
| <input checked="" type="checkbox"/> GB Royaume-Uni                                | <input checked="" type="checkbox"/> SK Slovaquie                             |
| <input checked="" type="checkbox"/> GD Grenade                                    | <input checked="" type="checkbox"/> SL Sierra Leone                          |
| <input checked="" type="checkbox"/> GE Géorgie                                    | <input checked="" type="checkbox"/> TJ Tadjikistan                           |
| <input checked="" type="checkbox"/> GH Ghana                                      | <input checked="" type="checkbox"/> TM Turkménistan                          |
| <input checked="" type="checkbox"/> GM Gambie                                     | <input checked="" type="checkbox"/> TR Turquie                               |
| <input checked="" type="checkbox"/> HR Croatie                                    | <input checked="" type="checkbox"/> TT Trinité-et-Tobago                     |
| <input checked="" type="checkbox"/> HU Hongrie                                    | <input checked="" type="checkbox"/> TZ République-Unie de Tanzanie           |
| <input checked="" type="checkbox"/> ID Indonésie                                  | <input checked="" type="checkbox"/> UA Ukraine                               |
| <input checked="" type="checkbox"/> IL Israël                                     | <input checked="" type="checkbox"/> UG Ouganda                               |
| <input checked="" type="checkbox"/> IN Inde                                       | <input checked="" type="checkbox"/> US États-Unis d'Amérique                 |
| <input checked="" type="checkbox"/> IS Islande                                    |  |
| <input checked="" type="checkbox"/> JP Japon                                      | <input checked="" type="checkbox"/> UZ Ouzbékistan                           |
| <input checked="" type="checkbox"/> KE Kenya                                      | <input checked="" type="checkbox"/> VN Viet Nam                              |
| <input checked="" type="checkbox"/> KG Kirghizistan                               | <input checked="" type="checkbox"/> YU Yougoslavie                           |
| <input checked="" type="checkbox"/> KP République populaire démocratique de Corée | <input checked="" type="checkbox"/> ZA Afrique du Sud                        |
|   | <input checked="" type="checkbox"/> ZW Zimbabwe                              |

Cases réservées pour la désignation d'États qui sont devenus parties au PCT après la publication de la présente feuille :

- ☒ DZ Algérie ☒ MZ Mozambique  
☒ AG Antigua et Barbuda ☒ BZ Belize

Déclaration concernant les désignations de précaution : outre les désignations faites ci-dessus, le déposant fait aussi conformément à la règle 4.9.b) toutes les désignations qui seraient autorisées en vertu du PCT, à l'exception de toute désignation indiquée dans le cadre supplémentaire comme étant exclue de la portée de cette déclaration. Le déposant déclare que ces désignations additionnelles sont faites sous réserve de confirmation et que toute désignation qui n'est pas confirmée avant l'expiration d'un délai de 15 mois à compter de la date de priorité doit être considérée comme retirée par le déposant à l'expiration de ce délai. (La confirmation (y compris les taxes) doit parvenir à l'office récepteur dans le délai de 15 mois.)




<b>Cadre n° VI REVENDEICATION DE PRIORITÉ</b>		<input type="checkbox"/> Les autres revendications de priorité sont indiquées dans le cadre supplémentaire.		
Date de dépôt de la demande antérieure (jour/mois/année)	Numéro de la demande antérieure	Lorsque la demande antérieure est une :		
		demande nationale : pays	demande régionale : office régional	demande internationale : office récepteur
(1) 13 SEPTEMBRE 1999 (13.09.99)	99 11418	FRANCE		
(2)				
(3)				

☒ L'office récepteur est prié de préparer et de transmettre au Bureau international une copie certifiée conforme de la ou des demandes antérieures (seulement si la demande antérieure a été déposée auprès de l'office qui, aux fins de la présente demande internationale, est l'office récepteur) indiquées ci-dessus au(x) point(s) : VI

\* Si la demande antérieure est une demande ARIPO, il est obligatoire d'indiquer dans le cadre supplémentaire au moins un pays partie à la Convention de Paris pour la protection de la propriété industrielle pour lequel cette demande antérieure a été déposée (règle 4.10.b)ii)). Voir le cadre supplémentaire.

<b>Cadre n° VII ADMINISTRATION CHARGÉE DE LA RECHERCHE INTERNATIONALE</b>			
Choix de l'administration chargée de la recherche internationale (ISA) (si plusieurs administrations chargées de la recherche internationale sont compétentes pour procéder à la recherche internationale, indiquer l'administration choisie; le code à deux lettres peut être utilisé) : <b>ISA / EP</b>	Demande d'utilisation des résultats d'une recherche antérieure; mention de cette recherche (si une recherche antérieure a été effectuée par l'administration chargée de la recherche internationale ou demandée à cette dernière) : Date (jour/mois/année)      Numéro      Pays (ou office régional) <b>29.05.2000      FA 579225      OEB</b>		

<b>Cadre n° VIII BORDEREAU; LANGUE DE DÉPÔT</b>	
La présente demande internationale contient le nombre de feuilles suivant :  requête : 4 description (sauf partie réservée au listage des séquences) : 18 revendications : 1 abrégé : 1 dessins : 9 partie de la description réservée au listage des séquences : _____  Nombre total de feuilles : <b>33</b>	Le ou les éléments cochés ci-après sont joints à la présente demande internationale : 1. <input type="checkbox"/> feuille de calcul des taxes 2. <input checked="" type="checkbox"/> pouvoir distinct signé 3. <input type="checkbox"/> copie du pouvoir général; numéro de référence, le cas échéant : 4. <input type="checkbox"/> explication de l'absence d'une signature 5. <input type="checkbox"/> document(s) de priorité indiqué(s) dans le cadre n° VI au(x) point(s) : 6. <input type="checkbox"/> traduction de la demande internationale en (langue) : 7. <input type="checkbox"/> indications séparées concernant des micro-organismes ou autre matériel biologique déposés 8. <input type="checkbox"/> listage des séquences de nucléotides ou d'acides aminés sous forme déchiffrable par ordinateur 9. <input checked="" type="checkbox"/> autres éléments (préciser) : Copie du Rapport de Recherche
Figure des dessins qui doit accompagner l'abrégé : <b>3</b>	Langue de dépôt de la demande internationale : <b>FRANCAIS</b>

<b>Cadre n° IX SIGNATURE DU DÉPOSANT OU DU MANDATAIRE</b>	
À côté de chaque signature, indiquer le nom du signataire et, si cela n'apparaît pas clairement à la lecture de la requête, à quel titre l'intéressé signe.	
 <b>TEXIER Christian</b>	<div style="border: 2px solid black; padding: 5px; display: inline-block;"> <b>CABINET REGIMBEAU</b>  <b>CONSEIL EN PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE</b>  <b>28, Avenue Kléber</b>  <b>75116 PARIS FRANCE</b> </div>

Réservé à l'office récepteur	
1. Date effective de réception des pièces supposées constituer la demande internationale :  3. Date effective de réception, rectifiée en raison de la réception ultérieure, mais dans les délais, de documents ou de dessins complétant ce qui est supposé constituer la demande internationale :  4. Date de réception, dans les délais, des corrections demandées selon l'article 11.2) du PCT :	2. Dessins : <input type="checkbox"/> reçus :  <input type="checkbox"/> non reçus :
5. Administration chargée de la recherche internationale (si plusieurs sont compétentes) : <b>ISA /</b>	6. <input type="checkbox"/> Transmission de la copie de recherche différée jusqu'au paiement de la taxe de recherche.

Réservé au Bureau international	
Date de réception de l'exemplaire original par le Bureau international :	

10/070929

PCT/FR00/02506

TRAITE DE OPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

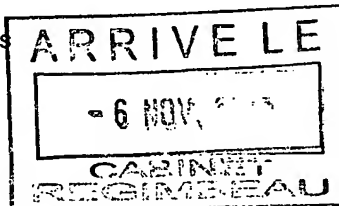
NOTIFICATION DE LA RECEPTION DE  
L'EXEMPLAIRE ORIGINAL

(règle 24.2.a) du PCT)

Expéditeur: le BUREAU INTERNATIONAL

Destinataire:

Martin, Jean-Jacques  
Cabinet Regimbeau  
26, avenue Kléber  
F-75116 Paris  
FRANCE



Date d'expédition (jour/mois/année) 30 octobre 2000 (30.10.00)	NOTIFICATION IMPORTANTE
Référence du dossier du déposant ou du mandataire 341178/18411	Demande internationale no PCT/FR00/02506

Il est notifié au déposant que le Bureau international a reçu l'exemplaire original de la demande internationale précisée ci-après.

Nom(s) du ou des déposants et de l'Etat ou des Etats pour lesquels ils sont déposants:

CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE (CNRS) (pour tous les Etats  
désignés sauf US)  
SALOMIR, Rares-Vasile etc. (pour US seulement)

Date du dépôt international : 12 septembre 2000 (12.09.00)

Date(s) de priorité revendiquée(s) : 13 septembre 1999 (13.09.99)

Date de réception de l'exemplaire original  
par le Bureau international : 11 octobre 2000 (11.10.00)

Liste des offices désignés :

AP : GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZW  
EA : AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM  
EP : AT,BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE  
OA : BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG  
National : AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EE,  
ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,  
MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NO,NZ,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TR,TT,TZ,UA,UG,US,  
UZ,VN,YU,ZA,ZW

Bureau international de l'OMPI 34, chemin des Colombettes 1211 Genève 20, Suisse n° de télécopieur (41-22) 740.14.35	Fonctionnaire autorisé Jocelyne Rey-Millet n° de téléphone (41-22) 338.83.38
---	--

## Suite du formulaire PCT/IB/301

## NOTIFICATION DE LA RECEPTION DE L'EXEMPLAIRE ORIGINAL

Date d'expédition (jour/mois/année) 30 octobre 2000 (30.10.00)	<b>NOTIFICATION IMPORTANTE</b>
Référence du dossier du déposant ou du mandataire 341178/18411	Demande internationale no PCT/FR00/02506

**ATTENTION**

Le déposant doit soigneusement vérifier les indications figurant dans la présente notification. En cas de divergence entre ces indications et celles que contient la demande internationale, il doit aviser immédiatement le Bureau international.

En outre, l'attention du déposant est appelée sur les renseignements donnés dans l'annexe en ce qui concerne

- ☒ les délais dans lesquels doit être abordée la phase nationale
- ☐ la confirmation des désignations faites par mesure de précaution
- ☒ les exigences relatives aux documents de priorité.

Une copie de la présente notification est envoyée à l'office récepteur et à l'administration chargée de la recherche internationale.

## RENSEIGNEMENTS CONCERNANT LES DELAIS DANS LESQUELS DOIT ETRE ABORDEE LA PHASE NATIONALE

Il est rappelé au déposant qu'il doit aborder la "phase nationale" auprès de chacun des offices désignés indiqués sur la notification de la réception de l'exemplaire original (formulaire PCT/IB/301) en payant les taxes nationales et en remettant les traductions, telles qu'elles sont prescrites par les législations nationales.

Le délai d'accomplissement de ces actes de procédure est de **20 MOIS** à compter de la date de priorité ou, pour les Etats désignés qui ont été élus par le déposant dans une demande d'examen préliminaire international ou dans une élection ultérieure, de **30 MOIS** à compter de la date de priorité, à condition que cette élection ait été effectuée avant l'expiration du 19<sup>e</sup> mois à compter de la date de priorité. Certains offices désignés (ou élus) ont fixé des délais qui expirent au-delà de 20 ou 30 mois à compter de la date de priorité. D'autres offices accordent une prolongation des délais ou un délai de grâce, dans certains cas moyennant le paiement d'une taxe supplémentaire.

En plus de ces actes de procédure, le déposant devra dans certains cas satisfaire à d'autres exigences particulières applicables dans certains offices. **Il appartient au déposant** de veiller à remplir en temps voulu les conditions requises pour l'ouverture de la phase nationale. La majorité des offices désignés n'envoient pas de rappel à l'approche de la date limite pour aborder la phase nationale.

**Des informations détaillées concernant les actes de procédure à accomplir pour aborder la phase nationale auprès de chaque office désigné, les délais applicables et la possibilité d'obtenir une prolongation des délais ou un délai de grâce et toutes autres conditions applicables figurent dans le volume II du Guide du déposant du PCT. Les exigences concernant le dépôt d'une demande d'examen préliminaire international sont exposées dans le chapitre IX du volume I du Guide du déposant du PCT.**

GR et ES sont devenues liées par le chapitre II du PCT le 7 septembre 1996 et le 6 septembre 1997, respectivement, et peuvent donc être élues dans une demande d'examen préliminaire international ou dans une élection ultérieure présentée le 7 septembre 1996 (ou à une date postérieure) ou le 6 septembre 1997 (ou à une date postérieure), respectivement, quelle que soit la date de dépôt de la demande internationale (voir le second paragraphe, ci-dessus).

Veuillez noter que seul un déposant qui est ressortissant d'un Etat contractant du PCT lié par le chapitre II ou qui y a son domicile peut présenter une demande d'examen préliminaire international.

## CONFIRMATION DES DESIGNATIONS FAITES PAR MESURE DE PRECAUTION

Seules les désignations expresses faites dans la requête conformément à la règle 4.9.a) figurent dans la présente notification. Il est important de vérifier si ces désignations ont été faites correctement. Des erreurs dans les désignations peuvent être corrigées lorsque des désignations ont été faites par mesure de précaution en vertu de la règle 4.9.b). Toute désignation ainsi faite peut être confirmée conformément aux dispositions de la règle 4.9.c) avant l'expiration d'un délai de 15 mois à compter de la date de priorité. En l'absence de confirmation, une désignation faite par mesure de précaution sera considérée comme retirée par le déposant. Il ne sera adressé aucun rappel ni invitation. Pour confirmer une désignation, il faut déposer une déclaration précisant l'Etat désigné concerné (avec l'indication de la forme de protection ou de traitement souhaitée) et payer les taxes de désignation et de confirmation. La confirmation doit parvenir à l'office récepteur dans le délai de 15 mois.

## EXIGENCES RELATIVES AUX DOCUMENTS DE PRIORITE

Pour les déposants qui n'ont pas encore satisfait aux exigences relatives aux documents de priorité, il est rappelé ce qui suit.

Lorsque la priorité d'une demande nationale, régionale ou internationale antérieure est revendiquée, le déposant doit présenter une copie de cette demande antérieure, certifiée conforme par l'administration auprès de laquelle elle a été déposée ("document de priorité"), à l'office récepteur (qui la transmettra au Bureau international) ou directement au Bureau international, avant l'expiration d'un délai de 16 mois à compter de la date de priorité, étant entendu que tout document de priorité peut être présenté au Bureau international avant la date de publication de la demande internationale, auquel cas ce document sera réputé avoir été reçu par le Bureau international le dernier jour du délai de 16 mois (règle 17.1.a)).

Lorsque le document de priorité est délivré par l'office récepteur, le déposant peut, au lieu de présenter ce document, demander à l'office récepteur de le préparer et de le transmettre au Bureau international. La requête à cet effet doit être formulée avant l'expiration du délai de 16 mois et peut être soumise au paiement d'une taxe (règle 17.1.b)).

Si le document de priorité en question n'est pas fourni au Bureau international, ou si la demande adressée à l'office récepteur de préparer et de transmettre le document de priorité n'a pas été faite (et la taxe correspondante acquittée, le cas échéant) avant l'expiration du délai applicable mentionné aux paragraphes précédents, tout Etat désigné peut ne pas tenir compte de la revendication de priorité; toutefois, aucun office désigné ne peut décider de ne pas tenir compte de la revendication de priorité avant d'avoir donné au déposant la possibilité de remettre le document de priorité dans un délai raisonnable en l'espèce.

Lorsque plusieurs priorités sont revendiquées, la date de priorité à prendre en considération aux fins du calcul du délai de 16 mois est la date du dépôt de la demande la plus ancienne dont la priorité est revendiquée.

## TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

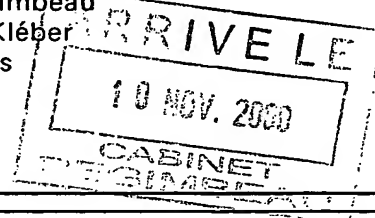
PCT

NOTIFICATION RELATIVE  
A LA PRESENTATION OU A LA TRANSMISSION  
DU DOCUMENT DE PRIORITE

(instruction administrative 411 du PCT)

Expéditeur : le BUREAU INTERNATIONAL

Destinataire:

Martin, Jean-Jacques  
Cabinet Regimbeau  
26, avenue Kléber  
F-75116 Paris  
FRANCE

Date d'expédition (jour/mois/année) 03 novembre 2000 (03.11.00)	NOTIFICATION IMPORTANTE
Référence du dossier du déposant ou du mandataire 341178/18411	
Demande internationale no PCT/FR00/02506	Date du dépôt international (jour/mois/année) 12 septembre 2000 (12.09.00)
Date de publication internationale (jour/mois/année) Pas encore publiée	Date de priorité (jour/mois/année) 13 septembre 1999 (13.09.99)
Déposant CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE (CNRS) etc	

1. La date de réception (sauf lorsque les lettres "NR" figurent dans la colonne de droite) par le Bureau international du ou des documents de priorité correspondant à la ou aux demandes énumérées ci-après est notifiée au déposant. Sauf indication contraire consistant en un astérisque figurant à côté d'une date de réception, ou les lettres "NR", dans la colonne de droite, le document de priorité en question a été présenté ou transmis au Bureau international d'une manière conforme à la règle 17.1.a) ou b).
2. Ce formulaire met à jour et remplace toute notification relative à la présentation ou à la transmission du document de priorité qui a été envoyée précédemment.
3. Un **astérisque(\*)** figurant à côté d'une date de réception dans la colonne de droite signale un document de priorité présenté ou transmis au Bureau international mais de manière non conforme à la règle 17.1.a) ou b). Dans ce cas, **l'attention du déposant est appelée** sur la règle 17.1.c) qui stipule qu'aucun office désigné ne peut décider de ne pas tenir compte de la revendication de priorité avant d'avoir donné au déposant la possibilité de remettre le document de priorité dans un délai raisonnable en l'espèce.
4. Les lettres **"NR"** figurant dans la colonne de droite signalent un document de priorité que le Bureau international n'a pas reçu ou que le déposant n'a pas demandé à l'office récepteur de préparer et de transmettre au Bureau international, conformément à la règle 17.1.a) ou b), respectivement. Dans ce cas, **l'attention du déposant est appelée** sur la règle 17.1.c) qui stipule qu'aucun office désigné ne peut décider de ne pas tenir compte de la revendication de priorité avant d'avoir donné au déposant la possibilité de remettre le document de priorité dans un délai raisonnable en l'espèce.

<u>Date de priorité</u>	<u>Demande de priorité n°</u>	<u>Pays, office régional ou office récepteur selon le PCT</u>	<u>Date de réception du document de priorité</u>
13 sept 1999 (13.09.99)	99/11418	FR	17 octo 2000 (17.10.00)

Bureau international de l'OMPI 34, chemin des Colombettes 1211 Genève 20, Suisse no de télécopieur (41-22) 740.14.35	Fonctionnaire autorisé: Magda BOUACHA no de téléphone (41-22) 338.83.38
---	---

## PATENT COOPERATION TREATY

From the  
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:

MARTIN, J-J. et al.  
CABINET REGIMBEAU  
20, Rue de Chazelles  
75847 Paris 17  
FRANCE

[rubber stamp]

**PCT**

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF  
INTERNATIONAL PRELIMINARY  
EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing  
(day/month/year)

14.09.2001

Applicant's or agent's file reference  
341178/18411

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.  
PCT/FR00/02506

International filing date (day/month/year)  
12/09/2000

Priority date (day/month/year)  
13/09/1999

Applicant  
CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE CNRS

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.
4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the International preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

Name and mailing address of the IPEA/

Authorized officer:



European Patent Office  
D-80298 Munich  
Tel. + 49 89 2399-0, Tx: 523656 epmu d  
Fax: + 49 89 2399-4465

Edel, M

Tel. +49 89 2399-2426



# PATENT COOPERATION TREATY



## PCT

### INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or Agent's file reference 341178/18411	<b>FOR FURTHER ACTION</b> See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/FR00/02506	International filing date (day/month/year) 12/09/2000	Priority date (day/month/year) 13/09/1999
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61N7/02		
Applicant CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE CNRS		

<p>1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.</p> <p>2. This REPORT consists of a total of 4 sheets including this title page.</p> <p><input type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Instruction 607 of Administrative Instructions of the PCT).</p> <p>These annexes consist of a total of      sheets.</p>
<p>3. This report contains indications relating to the following items:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report</li> <li>II <input type="checkbox"/> Priority</li> <li>III <input type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability</li> <li>IV <input type="checkbox"/> Lack of unity of invention</li> <li>V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement according to Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement</li> <li>VI <input type="checkbox"/> Certain documents cited</li> <li>VII <input type="checkbox"/> Certain defects in the international application</li> <li>VIII <input type="checkbox"/> Certain observations on the international application</li> </ul>

Date of submission of the demand 09/04/2001	Date of completion of this report 14.09.2001
Name and mailing address of the IPEA/   European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399-0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399-4465	Authorized officer:  Schoeffmann, H  Telephone No. +49 89 2399 2625  

**INTERNATIONAL PRELIMINARY  
EXAMINATION REPORT**

International application No. PCT/FR00/02506

**I. Basis of the report**

1. This report has been drawn up on the basis of the following elements *(the replacement sheets received by the receiving office in response to an invitation according to Article 14 are considered in the present report as "originally filed" and are not annexed to the report as they contain no amendments (Rules 70.16 and 70.17).):*

**Description, pages:**

1-18 as originally filed

**Claims, No.:**

1-5 as originally filed

**Drawings, sheets:**

1/9-9/9 as originally filed

2. With regard to the **language**, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.



**INTERNATIONAL PRELIMINARY  
EXAMINATION REPORT**

International application No. PCT/FR00/02506

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

☐ the description, pages

☐ the claims, Nos.

☐ the drawings, sheets

5. ☐ This report has been written disregarding (some of) the amendments, which were considered as going beyond the description of the invention, as filed, as is indicated below (Rule 70.2(c)):

*(All replacement sheets comprising amendments of this nature should be indicated in point 1 and attached to this report).*

6. Additional observations, if necessary:

**V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**

1. Statement

Novelty	Yes:	Claims	1-5
	No:	Claims	
Inventive Step	Yes:	Claims	1-5
	No:	Claims	
Industrial Applicability	Yes:	Claims	1-5
	No:	Claims	

2. Citations and explanations  
**see separate sheet**

**In the matter of Point V**

The prior art according to document EP-A-0 734 742 discloses 14 embodiments of the invention of equipment for the heat treatment of biological tissue. One of the embodiments (see col. 5, lines 40-50 and the text relating to the ninth embodiment, col. 29-34) comprises the characteristics according to the preamble of claim 1 with the exception of the characteristic according to which the amount of energy is not determined from the temperature having to be supplied to the target zone. The digital processing means for calculating temperature gradients, according to the characterizing part of claim 1, are also not provided.

The same analysis is applicable to document EP-0 627 206, namely neither a determination of the energy from the measured temperature having to be supplied nor the digital processing means for calculating the temperature gradients are disclosed clearly and without ambiguity.

Of the prior art, the closest is therefore given by the documents cited in the description on page 2, lines 2-15. The invention takes into account the actual spatial temperature distribution in the target zone. This spatial temperature distribution is used to deduce the temperature gradients. This makes it possible to estimate, with increased accuracy, what the amount of energy to be applied must be and therefore to reach the desired temperature more quickly and to maintain the temperature of the tissue with increased stability. Claim 1 therefore satisfies the conditions of Article 33 PCT and the dependent claims 2-4.

# TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

10/070929

CT

Expéditeur: L'ADMINISTRATION CHARGÉE DE  
L'EXAMEN PRELIMINAIRE INTERNATIONAL

Destinataire:

MARTIN, J.-J. et al  
CABINET REGIMBEAU  
20, Rue de Chazelles  
75847 Paris 17  
FRANCE

ARRIVEE

17 SEP. 2001

CABINET  
REGIMBEAU

PCT

NOTIFICATION DE TRANSMISSION DU  
RAPPORT D'EXAMEN PRELIMINAIRE  
INTERNATIONAL  
(règle 71.1 du PCT)

Date d'expédition  
(jour/mois/année) 14.09.2001

Référence du dossier du déposant ou du mandataire  
341178/18411

NOTIFICATION IMPORTANTE

Demande internationale No.  
PCT/FR00/02506

Date du dépôt international (jour/mois/année)  
12/09/2000

Date de priorité (jour/mois/année)  
13/09/1999

Déposant

CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE CNRS

1. Il est notifié au déposant que l'administration chargée de l'examen préliminaire international a établi le rapport d'examen préliminaire international pour la demande internationale et le lui transmet ci-joint, accompagné, le cas échéant, de ces annexes.
2. Une copie du présent rapport et, le cas échéant, de ses annexes est transmise au Bureau international pour communication à tous les offices élus.
3. Si tel ou tel office élu l'exige, le Bureau international établira une traduction en langue anglaise du rapport (à l'exclusion des annexes de celui-ci) et la transmettra aux offices intéressés.

#### 4. RAPPEL

Pour aborder la phase nationale auprès de chaque office élu, le déposant doit accomplir certains actes (dépôt de traduction et paiement des taxes nationales) dans le délai de 30 mois à compter de la date de priorité (ou plus tard pour ce qui concerne certains offices) (article 39.1) (voir aussi le rappel envoyé par le Bureau international dans le formulaire PCT/IB/301).

Lorsqu'une traduction de la demande internationale doit être remise à un office élu, elle doit comporter la traduction de toute annexe du rapport d'examen préliminaire international. Il appartient au déposant d'établir la traduction en question et de la remettre directement à chaque office élu intéressé.

Pour plus de précisions en ce qui concerne les délais applicables et les exigences des offices élus, voir le Volume II du Guide du déposant du PCT.

Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire international



Office européen des brevets  
D-80298 Munich  
Tél. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d  
Fax: +49 89 2399 - 4465

Fonctionnaire autorisé

Edel, M

Tél. +49 89 2399-2426



# PCT

## RAPPORT D'EXAMEN PRELIMINAIRE INTERNATIONAL



(article 36 et règle 70 du PCT)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire 341178/18411	<b>POUR SUITE A DONNER</b> voir la notification de transmission du rapport d'examen préliminaire international (formulaire PCT/IPEA/416)	
Demande internationale n° PCT/FR00/02506	Date du dépôt international (jour/mois/année) 12/09/2000	Date de priorité (jour/mois/année) 13/09/1999
Classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois classification nationale et CIB A61N7/02		
Déposant CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE CNRS		

1. Le présent rapport d'examen préliminaire international, établi par l'administration chargée de l'examen préliminaire international, est transmis au déposant conformément à l'article 36.
2. Ce RAPPORT comprend 4 feuilles, y compris la présente feuille de couverture.
  - ☐ Il est accompagné d'ANNEXES, c'est-à-dire de feuilles de la description, des revendications ou des dessins qui ont été modifiées et qui servent de base au présent rapport ou de feuilles contenant des rectifications faites auprès de l'administration chargée de l'examen préliminaire international (voir la règle 70.16 et l'instruction 607 des Instructions administratives du PCT).

Ces annexes comprennent feuilles.

3. Le présent rapport contient des indications relatives aux points suivants:
  - I ☒ Base du rapport
  - II ☐ Priorité
  - III ☐ Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle
  - IV ☐ Absence d'unité de l'invention
  - V ☒ Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration
  - VI ☐ Certains documents cités
  - VII ☐ Irrégularités dans la demande internationale
  - VIII ☐ Observations relatives à la demande internationale

Date de présentation de la demande d'examen préliminaire internationale 09/04/2001	Date d'achèvement du présent rapport 14.09.2001
Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire international:  Office européen des brevets D-80298 Munich Tél. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Fonctionnaire autorisé Schoeffmann, H N° de téléphone +49 89 2399 2625 

# RAPPORT D'EXAMEN PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL

Demande internationale n° PCT/FR00/02506

## I. Base du rapport

1. En ce qui concerne les **éléments** de la demande internationale (*les feuilles de remplacement qui ont été remises à l'office récepteur en réponse à une invitation faite conformément à l'article 14 sont considérées dans le présent rapport comme "initialement déposées" et ne sont pas jointes en annexe au rapport puisqu'elles ne contiennent pas de modifications (règles 70.16 et 70.17)*):

### Description, pages:

1-18                      version initiale

### Revendications, N°:

1-5                      version initiale

### Dessins, feuilles:

1/9-9/9                      version initiale

2. En ce qui concerne la **langue**, tous les éléments indiqués ci-dessus étaient à la disposition de l'administration ou lui ont été remis dans la langue dans laquelle la demande internationale a été déposée, sauf indication contraire donnée sous ce point.

Ces éléments étaient à la disposition de l'administration ou lui ont été remis dans la langue suivante: , qui est :

- ☐ la langue d'une traduction remise aux fins de la recherche internationale (selon la règle 23.1(b)).
- ☐ la langue de publication de la demande internationale (selon la règle 48.3(b)).
- ☐ la langue de la traduction remise aux fins de l'examen préliminaire internationale (selon la règle 55.2 ou 55.3).

3. En ce qui concerne les **séquences de nucléotides ou d'acide aminés** divulguées dans la demande internationale (le cas échéant), l'examen préliminaire internationale a été effectué sur la base du listage des séquences :

- ☐ contenu dans la demande internationale, sous forme écrite.
- ☐ déposé avec la demande internationale, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- ☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme écrite.
- ☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- ☐ La déclaration, selon laquelle le listage des séquences par écrit et fourni ultérieurement ne va pas au-delà de la divulgation faite dans la demande telle que déposée, a été fournie.
- ☐ La déclaration, selon laquelle les informations enregistrées sous déchiffrable par ordinateur sont identiques à celles du listage des séquences Présenté par écrit, a été fournie.

4. Les modifications ont entraîné l'annulation :

**RAPPORT D'EXAMEN  
PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n° PCT/FR00/02506

- ☐ de la description, pages :
- ☐ des revendications, n°s :
- ☐ des dessins, feuilles :

5. ☐ Le présent rapport a été formulé abstraction faite (de certaines) des modifications, qui ont été considérées comme allant au-delà de l'exposé de l'invention tel qu'il a été déposé, comme il est indiqué ci-après (règle 70.2(c)) :

*(Toute feuille de remplacement comportant des modifications de cette nature doit être indiquée au point 1 et annexée au présent rapport)*

6. Observations complémentaires, le cas échéant :

**V. Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration**

**1. Déclaration**

Nouveauté	Oui : Revendications 1-5
	Non : Revendications
Activité inventive	Oui : Revendications 1-5
	Non : Revendications
Possibilité d'application industrielle	Oui : Revendications 1-5
	Non : Revendications

**2. Citations et explications  
voir feuille séparée**

**Concernant le point V**

L'art antérieur selon le document EP-A-0 734 742 divulgue 14 modes de réalisations de l'invention d'un ensemble pour le traitement thermique d'un tissu biologique. L'une des réalisations (voir col.5, lignes 40-50 et le texte concernant le neuvième mode de réalisation, col.29-34) comprend les caractéristiques selon le préambule de la revendication 1 à l'exception de la caractéristique selon laquelle la quantité d'énergie n'est pas déterminée à partir de la température devant être fournie à la zone cible. Les moyens de traitement numérique pour calculer des gradients de température, selon la partie caractérisante de la revendication 1, ne sont pas également prévus.

La même analyse s'applique au document EP-0 627 206: ni une détermination de l'énergie à partir de la température mesurée devant être fournie ni les moyens de traitement numérique pour calculer des gradients de température ne sont divulgués d'une manière claire et dépourvue d'ambiguïté.

L'art antérieur, le plus proche est donc donné par les documents cités dans la description à la page 2, lignes 2-15. L'invention prend en compte la distribution spatiale réelle de la température dans la zone cible. Cette distribution spatiale de la température est utilisée pour en déduire des gradients de température. Ceci permet d'estimer, avec plus de précision, quelle doit être la quantité d'énergie à déposer et donc de parvenir plus rapidement à la température souhaitée et de maintenir la température du tissu avec une plus grande stabilité. La revendication 1 satisfait donc aux conditions de l'article 33 PCT ainsi que les revendications dépendantes 2-4.

ENSEMBLE DE TRAITEMENT THERMIQUE DE TISSUS BIOLOGIQUES ET  
PROCEDE DE MISE EN ŒUVRE DE CET ENSEMBLE.

L'invention concerne le domaine des appareils destinés aux thérapies par  
5 hyperthermie locale. L'invention concerne également un procédé de mise en œuvre de  
tels appareils.

Les thérapies par hyperthermie locale consistent à chauffer, localement, une  
zone cible d'un tissu biologique. Lorsque ce type de thérapie est utilisé dans le cadre de  
la thérapie génique, la chaleur peut être, par exemple, utilisée pour son action sur un  
10 promoteur thermosensible. On peut également utiliser la chaleur pour nécroser des  
tissus biologiques et procéder à l'ablation de tumeurs.

Aussi, les thérapies par hyperthermie locale offrent-elles de nombreux  
avantages. Ces avantages sont aussi bien qualitatifs qu'économiques. Du point de vue  
qualitatif, elles offrent, par exemple, un fort potentiel pour le contrôle de traitements tels  
15 que les thérapies géniques, le dépôt local de médicaments, l'ablation de tumeurs, etc.  
Du point de vue économique, elles sont compatibles avec un traitement ambulatoire des  
malades, elles permettent de réduire les durées d'hospitalisation, etc.

Dans les thérapies par hyperthermie, la chaleur peut être, par exemple, apportée  
par un laser, des micro-ondes ou des ondes radiofréquences, des ultrasons focalisés, etc.  
20 D'une manière générale, les thérapies par hyperthermie locale permettent des  
interventions médicales dont la nature invasive est réduite au minimum. Mais parmi les  
types d'énergie précités, les ultrasons focalisés sont particulièrement intéressants  
puisqu'ils permettent de chauffer la zone de focalisation, de manière non invasive,  
profondément dans un corps biologique, sans chauffer de manière significative les tissus  
25 voisins de la zone de focalisation.

Dans tous les cas, la température de la zone cible et de son environnement  
immédiat, pendant le traitement, doit être contrôlée précisément et de manière continue,  
alors que l'apport en énergie est localisé et rapide (de l'ordre de quelques secondes). A  
cette fin, on peut installer des sondes de température dans la zone cible et son  
30 environnement immédiat. Mais on peut également utiliser l'Imagerie par Résonance  
Magnétique (IRM). L'IRM permet, en effet, d'obtenir une cartographie précise des  
distributions de températures ainsi que des informations anatomiques détaillées. L'IRM



permet en outre un contrôle non invasif de la température.

On connaît déjà des dispositifs pour le contrôle de la température, pendant les traitements par des ultrasons focalisés, basés sur la thermométrie par résonance magnétique. De tels dispositifs sont en particulier décrits dans les documents suivants:

5 "Control system for an MRI compatible intracavitary ultrasons array for thermal treatment of prostate disease", Smith NB et al., Proceedings of the annual meeting of the International Society of Magnetic Resonance in Medicine, 1999, p. 672 et "Real time control of focused ultrasound heating based on rapid MR thermometry", Vimeux FC et al., *Invest. Radiol.* 1999, 34, p. 190-193. Dans les dispositifs décrits dans ces

10 documents, le rétrocontrôle de la chaleur apportée par les ultrasons focalisés, grâce aux cartographies obtenues par IRM, est de type PID (acronyme de l'expression anglo-saxonne Proportional Integral and Derivative). De plus, avec ces dispositifs, le contrôle de la chaleur fournie au tissu, repose sur la prise en compte d'une température mesurée dans la zone de focalisation des ultrasons uniquement, ou correspondant à une moyenne

15 obtenue à partir de la distribution spatiale de la température, dans la zone cartographiée.

La figure 1 représente l'évolution temporelle de la température moyennée de la zone de focalisation, traitée grâce au dispositif décrit dans le premier de ces documents. Sur cette figure, la température évolue jusqu'à un plateau correspondant à la température que l'on souhaite atteindre dans la zone de focalisation. On peut constater

20 que la température souhaitée dans la zone de focalisation n'est atteinte qu'après une durée de l'ordre de 30 minutes.

La figure 2 représente l'évolution temporelle de la température moyennée dans la zone de focalisation, traitée grâce au dispositif décrit dans le deuxième des documents cités ci-dessus. On peut constater que la température souhaitée dans la zone de

25 focalisation est atteinte en moins de 2 minutes. Par contre, on observe des variations de la température souhaitée, de plus ou moins 4° C.

Un but de l'invention est de proposer un ensemble pour le traitement thermique d'une zone cible d'un tissu biologique permettant à la fois d'obtenir rapidement la température souhaitée dans la zone cible et de maintenir et contrôler la température dans

30 cette zone cible avec une précision accrue, par rapport à ce qui était possible avec les techniques de l'art antérieur.

Ce but est atteint, selon l'invention, grâce à un ensemble pour le traitement

thermique d'une zone cible d'un tissu biologique, comprenant

- des moyens générateurs d'énergie pour fournir localement de l'énergie dans la zone cible ;

- des moyens pour mesurer et enregistrer la température dans la zone cible;

- 5 - une unité de contrôle comprenant des moyens pour déterminer, à partir de la température mesurée dans la zone cible, la quantité d'énergie devant être fournie à la zone cible, et des moyens pour commander aux moyens générateurs de l'énergie, de délivrer cette valeur de la puissance ;

caractérisé par le fait que l'unité de contrôle comprend en outre des moyens de  
10 traitement numérique, point par point, de la distribution spatiale de la température dans la zone cible et son environnement, pour calculer des gradients de température.

L'ensemble de traitement thermique conforme à la présente invention, prend en compte la distribution spatiale réelle de la température dans la zone cible, mais aussi dans l'environnement de cette zone. C'est à dire qu'il prend en compte et traite, point  
15 par point, cette distribution spatiale. Contrairement aux ensembles de traitement thermique de l'art antérieur, la distribution spatiale de la température est utilisée pour en déduire des gradients de température et non pas de simples moyennes. Ceci permet d'estimer, avec plus de précision, quelle doit être la quantité d'énergie à déposer et donc de parvenir plus rapidement à la température souhaitée et de maintenir la température du  
20 tissu biologique avec une plus grande stabilité.

Avantageusement, l'unité de contrôle de l'ensemble de traitement thermique selon l'invention, comprend en outre des moyens pour estimer les pertes locales en énergie thermique, à partir d'une estimation de la conduction thermique et de la distribution spatiale de la température dans la zone cible et son environnement. En effet,  
25 l'information fournie par la valeur des gradients de température, ainsi que la prise en compte d'une estimation des pertes locales de chaleur, permettent non seulement de connaître la façon dont le tissu biologique traité a réagi à la chaleur déjà appliquée à celui-ci, mais permettent en outre, grâce à la prévision sur la façon dont le tissu biologique va réagir à la chaleur. Ceci permet également de faire évoluer la température  
30 du tissu traité thermiquement, plus rapidement vers la température souhaitée et de maintenir la température du tissu biologique avec une plus grande stabilité.

Avantageusement, les moyens générateurs d'énergie de l'ensemble de traitement

thermique selon l'invention, émettent des ultrasons focalisés. En effet, les ultrasons focalisés permettent de fournir de la chaleur, dans une zone très localisée, de manière non invasive, même si cette zone est située profondément dans un corps humain ou animal. En outre la focalisation permet de ne pas chauffer de façon significative, les  
5 tissus avoisinant la zone de tissu biologique traitée.

Avantageusement, les moyens pour mesurer et enregistrer la distribution spatiale de la température de l'ensemble de traitement thermique selon l'invention, comprennent un appareil d'imagerie par résonance magnétique. En effet, l'IRM permet une mesure de la température, non invasive, précise, et bien résolue en de nombreux points de la  
10 zone cartographiée. Les données recueillies par IRM sont, en outre, aisément traitées numériquement.

Avantageusement, l'ensemble de traitement thermique selon l'invention comprend des moyens d'évaluation de la distribution spatiale, dans la zone cible et son environnement, de l'énergie fournie à la zone cible.

15 Selon un autre aspect, l'invention est un procédé de régulation d'un ensemble de traitement thermique d'une zone cible d'un tissu biologique, comprenant l'étape consistant à déposer localement de l'énergie dans la zone cible, caractérisé par le fait qu'il comprend en outre les étapes consistant à  
- évaluer les gradients de température dans la zone cible et son environnement ; et  
20 - en déduire l'énergie à déposer dans la zone cible pour atteindre la température souhaitée.

Avantageusement, ce procédé comprend alors en outre l'étape consistant à estimer les pertes locales en énergie, dans la zone cible et son environnement.

Avantageusement, ce procédé comprend en outre l'étape consistant à évaluer la  
25 distribution spatiale, dans la zone cible et son environnement, de l'énergie fournie à la zone cible.

D'autres aspects, buts et avantages de l'invention apparaîtront plus clairement à la lecture de la description détaillée qui suit.

L'invention sera aussi mieux comprise à l'aide des dessins joints sur lesquels:

30 - la figure 1 représente l'évolution temporelle de la température d'une zone cible, lorsque celle-ci est traitée en utilisant un ensemble de traitement thermique de l'art antérieur ;

- la figure 2 représente l'évolution temporelle de la température d'une zone cible traitée par un autre ensemble de traitement thermique de l'art antérieur ;
- la figure 3 représente schématiquement l'ensemble de traitement thermique conforme à l'invention ;
- 5 – la figure 4 est un organigramme du procédé de régulation conforme à la présente invention ;
- la figure 5 représente l'évolution du Laplacien en fonction du temps, au cours du traitement thermique par l'ensemble conforme à la présente invention, correspondant à une expérience *in vitro* décrite ci-dessous ;
- 10 – la figure 6 présente les résultats d'une série d'expériences visant à étudier l'influence des erreurs d'estimation sur les pertes d'énergie, représentées par la diffusivité de la chaleur, et le coefficient d'absorption de l'énergie ultrasonore ;
- la figure 7 représente l'évolution temporelle de la température maximum, mesurée au cours du traitement thermique d'un tissu biologique, par l'ensemble conforme à la présente invention, correspondant à la même expérience *in vitro* que celle de la
- 15 figure 5 ;
- la figure 8 représente l'évolution temporelle de l'amplitude du signal émis par le générateur de l'ensemble conforme à la présente invention, au cours du traitement thermique d'un tissu biologique, correspondant à même expérience *in vitro* que celle
- 20 des figures 5 et 7 ;
- la figure 9 représente l'évolution temporelle de la température maximum, au cours du traitement thermique, d'un tissu biologique, par l'ensemble conforme à la présente invention, correspondant à une autre expérience *in vitro*, avec trois paliers de température, et décrite ci-dessous ; et
- 25 – la figure 10 représente l'évolution temporelle de la température maximum, mesurée au cours du traitement thermique par l'ensemble conforme à la présente invention, correspondant à une expérience *in vivo* décrite ci-dessous.

Un des modes de réalisation de l'invention, est décrit ci-dessous de manière détaillée. A titre d'exemple, ce mode de réalisation de l'invention correspond à un ensemble de

30 traitement par hyperthermie locale par ultrasons focalisés, contrôlés par IRM.

Comme représenté sur la figure 3, un tel ensemble comprend :

- des moyens générateurs d'énergie 100 ;
- des moyens de cartographie 200 ;
- une unité de contrôle 300 ; et
- un porte-échantillon 400 pour le tissu biologique 410 à traiter.

5 Dans le mode de réalisation de l'invention décrit ici, les moyens générateurs d'énergie 100 sont composés d'un transducteur 110, d'un générateur de signal sinusoïdal 120, d'un amplificateur 130 et d'un convertisseur 140, reliant le générateur de signal sinusoïdal 120, à l'unité de contrôle 300.

10 Le transducteur 110 opère à 1,45 MHz. Un tel type de transducteur 110 est, par exemple, commercialisé par la société Speciality Engineering Associates® (Soquel, Californie). Son diamètre et sa distance focale sont de 38 mm et 25 mm respectivement.

Le générateur de signal sinusoïdal 120 est, par exemple, du type FG110, commercialisé par la société Yokogawa® (Tokyo, Japon).

15 L'amplificateur 130 est, par exemple, du type KMP 170F, commercialisé par la société Kalmus® (Bothell, Washington). Cet amplificateur 130 a un gain en puissance de 58 dB.

Le convertisseur 140 est, par exemple un convertisseur IEEE488 série, commercialisé par la société I. O. Tech.® (Cleveland, Ohio).

20 Les moyens de cartographie 200, permettent de mesurer et enregistrer la distribution spatiale de la température. Ils comprennent, par exemple, un appareil IRM de type Bruker Biospec commercialisé par la société Bruker® (Ettlingen, Allemagne). Cet appareil utilise un aimant de 4,7 T qui est équipé d'un insert de 120 mm de diamètre, qui génère des gradients du champ magnétique (la valeur maximum du gradient est de 0,193 T/m).

25 L'unité de contrôle 300 comprend en particulier une station de travail 310 de type Alpha PW 500a MHz, commercialisée par la société Digital®.

30 L'unité de contrôle 300 comporte également des moyens d'évaluation et de traitement numérique de la distribution spatiale de la température 320, des moyens de détermination de la valeur de la puissance 330 devant être fournie à la zone cible, des moyens d'estimation des pertes locales de l'énergie thermique 340 et des moyens de commande 350 des moyens générateurs d'énergie 100. Les moyens de commande 350 indiquent aux moyens générateurs d'énergie 100 de délivrer la valeur de la puissance

fournie par les moyens de détermination de la valeur de la puissance 330.

Le porte-échantillon 400 comprend un support 420 de rat, en plexiglas®. Ce support 420 contient le transducteur 110 et une bobine de surface (non représentée sur la figure 3). Un tel porte échantillon 400 a déjà été décrit dans les documents « Fast lipid  
5 suppressed MR temperature mapping with echo-shifted gradient echo imaging and spectral-spatial excitation », de Zwart JA et al., 1999, *Magn. Res. Med.*, 42, p.53-59 ; et « On the feasibility of MRI-guided focused ultrasound for local induction of gene expression », Madio DP et al., 1998, *J. Magn. Res. Imaging*, 1, 8, p. 101-104. Le support 420 est placé dans un tube de plexiglas® qui est partiellement rempli d'eau. Le  
10 transducteur 110 est positionné de manière à ce que le point de focalisation 460 des ultrasons soit situé approximativement à 10mm en profondeur, dans le tissu biologique 410. Pendant les mesures *in vitro*, une sonde 430 de température est insérée dans le tissu biologique 410 constitué d'un morceau de viande fraîche, de manière à avoir une référence pour la température. Cette sonde 430 est par exemple un thermocouple du  
15 type Digi-Sence DualLog, commercialisé par la société Cole-Parmer Instrument Co.® (Vernon Hill, Illinois).

La préparation des échantillons pour les expériences *in vitro* et *in vivo* est réalisées de la manière suivante. On prend des rats mâles de la race Wistar de 325 à 500 g. Ceux-ci sont anesthésiés en associant 1% en volume d'halothane avec un mélange  
20 constitué de 7 volumes d'oxyde nitreux (N<sub>2</sub>O) pour 3 volumes d'oxygène, selon un protocole approuvé. Afin d'améliorer la pénétration du faisceau d'ultrasons dans le tissu biologique 410, la cuisse du rat (qui se trouve entre transducteur et point focal) est épilée, en utilisant un produit prévu à cet effet et connu de l'homme du métier. Pendant les mesures *in vivo*, la température endorectale des rats est enregistrée. La température  
25 corporelle des rats est maintenue à 35°C, par immersion du corps des rats dans un bain dont la température est régulée à cette fin. Après le traitement thermique les rats sont sacrifiés.

Les moyens de cartographie 200 sont utilisés en mettant en œuvre une séquence Echo gradient, avec les paramètres suivants : TR = 50 ms, TE = 15 ms, la taille de la  
30 matrice = 64x63, trois lignes de l'espace des k par TR, FOV = 64 mm x 63 mm, où TR est le temps de répétition, TE est le temps d'écho et FOV est le champ de vue (FOV est l'acronyme de l'expression anglosaxone "Field of View"). Les données sont obtenues

par IRM, à partir d'une coupe de 2 mm d'épaisseur, perpendiculaire au transducteur à ultrasons et comprenant le point focal des ultrasons focalisés. La résolution temporelle des cartographies obtenues par IRM est de 1,05 s. La résolution spatiale des cartographies obtenues par IRM est de  $1 \times 1 \times 2 \text{ mm}^3$ . Les cartographies de la température mesurée par résonance magnétique sont obtenues à partir des mesures du déplacement de la fréquence du proton de l'eau. Le choix de la résonance du proton de l'eau, pour faire ces mesures, repose sur le fait que la relation entre la fréquence de résonance du proton de l'eau et la température est, en première approximation, indépendante de la composition du tissu biologique 410. Le déplacement de la fréquence du proton de l'eau en fonction de la température est en outre linéaire et cette linéarité n'est pas affectée par les modifications du tissu biologique 410 induites par la chaleur (Ishihara Y et al., *Magn. Res. Med.*, 1995, 34, p. 814-823 ; Peters RD et al., *Magn. Res. Med.*, 1998, 40, p. 454-459). La dépendance en température de la fréquence de résonance du proton est de  $0,0094 \text{ ppm-K}^{-1}$  (« Fast magnetic-resonance temperature imaging » ; de Zwart JA et al., 1996, *J. Mag. Res. B*, 112, p. 86-90 ; « Fast lipid supressed MR temperature mapping with echo-shifted gradient echo imaging and spectral-spatial excitation », de Zwart JA et al., 1999, *Magn. Res. Med.*, 42, p.53-59).

Les signaux de résonance magnétique provenant des lipides constituent une source significative d'erreurs dans les cartographies de température calculées, puisque les fréquences de résonance des protons des lipides ne dépendent pas de la température. On supprime donc les signaux de résonance magnétique provenant des lipides, en utilisant une excitation sélective de l'eau, de la manière décrite dans le document « Fast lipid supressed MR temperature mapping with echo-shifted gradient echo imaging and spectral-spatial excitation », de Zwart JA et al., 1999, *Magn. Res. Med.*, 42, p.53-59.

L'utilisation des moyens d'évaluation et de traitement numérique de la distribution spatiale de la température 320, a également déjà été décrit dans le document « Fast lipid supressed MR temperature mapping with echo-shifted gradient echo imaging and spectral-spatial excitation », de Zwart JA et al., 1999, *Magn. Res. Med.*, 42, p.53-59.

Un exemple de mise en œuvre du procédé de régulation de l'ensemble de traitement thermique, conforme à la présente invention est décrit de manière détaillée ci-dessous.

Sur la figure 4, est représenté schématiquement, un organigramme de ce mode particulier de mise en œuvre du procédé selon l'invention.

Conformément à cet exemple de mise en œuvre, le procédé selon l'invention comporte :

5

- une étape 1 d'estimation du coefficient de diffusion de la chaleur ( $\alpha_1$ ) et du coefficient d'absorption des ultrasons focalisés ( $\alpha_2$ ) dans le tissu biologique 410 ;

- une étape 2 de définition par l'utilisateur, d'un profil de l'évolution temporelle de la température souhaitée ;

10

- une étape 3 d'acquisition d'une image IRM ;

- une étape 4 de calcul de la distribution spatiale de la phase au point focal 460 et dans son environnement ;

- une étape 5 d'établissement de la distribution spatiale de la température au point focal 460 et son environnement ;

15

- une étape 6 d'évaluation des gradients de température du point focal 460 et dans son environnement ;

- une étape 7 de détermination de la nouvelle puissance devant être délivrée par le générateur 120 ; et

- une étape 8 de changement du taux d'énergie déposée par le générateur 120.

20

Les étapes 3 à 8 sont reprises en boucle, afin d'atteindre et de parcourir le profil de l'évolution temporelle de la température souhaitée, défini à l'étape 2.

Pour un élément donné du transducteur 110, la puissance électrique  $P(t)$  transmise à un échantillon est déterminée par les moyens de détermination de la valeur de la puissance 320. Sa valeur peut donc être modifiée en direct par l'unité de contrôle

25

300. Elle est obtenue sur la base de l'équation :

$$P(t) = \frac{1}{\alpha_2(T_{\max})} \left[ \frac{d\Theta(t)}{dt} - \alpha_1(T_{\max}) \cdot \nabla^2 T_{\max}(t) + a \cdot [\Theta(t) - T_{\max}(t)] + \frac{a^2}{4} \cdot \Delta(t) \right]$$

Cette équation est établie en se fondant sur les considérations suivantes.

Le point focal est défini par  $\vec{r} = (0,0,0)$ . L'évolution temporelle et la température maximum au point focal correspond alors à  $T_{\max}(t) = T(0,0,0,t)$ . Notons

30

par  $\Theta(t)$  le profil prédéterminé de l'évolution temporelle souhaitée de la température



maximum  $T_{\max}(t)$ . Comme indiqué ci-dessus, ce profil est défini avant le début de chaque expérience. Par exemple, ce profil  $\Theta(t)$  comporte une montée de 10° C, pendant 100 s. Cette étape de montée suit l'évolution d'une moitié de la période de la fonction cosinus. Elle est suivie par une période où la température est constante (10° C au-dessus de la valeur de départ), pendant 250 s.

La température maximum  $T_{\max}(t) = T(0,0,0,t)$  peut être contrôlée seulement au point focal. En effet, la géométrie du transducteur 110 et la distribution spatiale de l'indice de réfraction dans le tissu biologique 410 détermine le champ acoustique. En conséquence, l'évolution de la température, ailleurs que dans la zone de focalisation, fait intervenir des fonctions dépendantes de la coordonnée d'espace  $\vec{r}$  et de la température  $T$ . Le champ de la puissance acoustique  $\rho(\vec{r})$ , le tenseur de la diffusivité de la chaleur  $\hat{\alpha}_1(\vec{r}, T)$  dans le tissu biologique 410 et le coefficient d'absorption des ultrasons focalisés  $\alpha_2(\vec{r}, T)$ , sont alors liés par la relation :

$$\frac{\partial T(\vec{r}, t)}{\partial t} = \vec{\nabla} [\hat{\alpha}_1(\vec{r}, T) \cdot \vec{\nabla} T(\vec{r}, t)] + \alpha_2(\vec{r}, T) \cdot \rho(\vec{r}) \cdot P(t). \quad [1a]$$

Lorsque la diffusivité est isotrope et varie lentement spatialement, l'équation 1a se simplifie pour donner l'équation 1b, où  $\alpha_1(\vec{r}, T) = \frac{1}{3} \text{Tr}[\hat{\alpha}_1(\vec{r}, T)]$  est un champ scalaire et  $\nabla^2$  est l'opérateur Laplacien défini par  $\frac{\partial^2}{\partial x^2} + \frac{\partial^2}{\partial y^2} + \frac{\partial^2}{\partial z^2}$  :

$$\frac{\partial T(\vec{r}, t)}{\partial t} = \alpha_1(\vec{r}, T) \cdot \nabla^2 T(\vec{r}, t) + \alpha_2(\vec{r}, T) \cdot \rho(\vec{r}) \cdot P(t) \quad [1b]$$

Il faut noter que les fonctions  $\alpha_1(\vec{r}, T)$  et  $\alpha_2(\vec{r}, T)$  ne sont pas précisément connues au début du chauffage.

Le champ de la puissance acoustique d'un élément sphérique de transducteur à ultrasons focalisés, correspond approximativement à une distribution gaussienne autour du point focal 460, avec un rayon d'atténuation à 6dB noté  $R_0$ . Le temps de diffusion

spécifique  $\tau$  est défini par  $\tau = \frac{R_0^2}{2\alpha_1}$ . Pour une longueur d'onde ultrasonore de 1 mm,

l'ordre de grandeur de  $\tau$  est de l'ordre de 10 s.

On se fixe les objectifs suivants :

1) la température du point focal 460 doit atteindre la température souhaitée, aussi vite que possible (c'est-à-dire dans un temps du même ordre de grandeur que  $\tau$ ), ceci sans oscillation, ni dépassement de la valeur souhaitée ;

2) une fois cette valeur souhaitée atteinte, la température doit rester constante pendant  
5 une période prédéfinie par l'utilisateur.

L'intégrale du profil  $\Theta(t)$ , l'intégrale de l'évolution temporelle de la température maximum observée expérimentalement  $T_{\max}(t)$  et la différence entre ces deux intégrales, sont respectivement :

$$\Omega(t) = \int_0^t \Theta(t') dt' \quad [2a]$$

$$10 \quad \Psi(t) = \int_0^t T_{\max}(t') dt' \quad [2b]$$

$$\Delta(t) = \Omega(t) - \Psi(t) = \int_0^t [\Theta(t') - T_{\max}(t')] dt' \quad [2c]$$

En utilisant ces expressions, l'équation 1b, donnant l'évolution de la température au point focal, peut être exprimée en fonction de  $\Delta(t)$ :

$$\frac{d^2 \Delta(t)}{dt^2} = \frac{d\Theta(t)}{dt} - \alpha_1(T_{\max}) \cdot \nabla^2 T_{\max}(t) - \alpha_2(T_{\max}) \cdot P(t) \quad [3]$$

15 ou  $\vec{r} = (0,0,0)$  est omis et  $\rho(0,0,0) = 1$ .

Dans l'équation 3, le paramètre que l'on souhaite contrôler directement est la puissance des ultrasons focalisés  $P(t)$ . Notons qu'une équation différentielle d'ordre 2 et linéaire en  $\Delta(t)$ , peut être avantageusement utilisée par l'unité de contrôle 300, de manière similaire à un système de contrôle PID. La raison en est que la solution pour  
20  $\Delta(t)$  d'une telle équation tend asymptotiquement vers zéro, et qu'il en est de même pour sa dérivée première. Si la dérivée première de  $\Delta(t)$  est égale à zéro,  $T_{\max}(t)$  présente un recouvrement avec le profil prédéterminé de l'évolution temporelle de la température  $\Theta(t)$ . Ceci constitue l'idée fondamentale du procédé de contrôle mis en œuvre par l'unité de contrôle 300. Ainsi, nous pouvons réécrire l'équation 3 sous forme d'une équation  
25 différentielle linéaire de second ordre en  $\Delta(t)$  de type :

$$\frac{d^2 \Delta}{dt^2} + a \cdot \frac{d\Delta}{dt} + \frac{a^2}{4} \cdot \Delta = 0 \quad [4]$$

De manière à obtenir l'expression voulue de l'équation 4 à partir de l'équation 3,  $P(t)$  est réécrit avec l'expression suivante :

$$P(t) = \frac{1}{\alpha_2(T_{\max})} \left[ \frac{d\Theta(t)}{dt} - \alpha_1(T_{\max}) \cdot \nabla^2 T_{\max}(t) + a \cdot [\Theta(t) - T_{\max}(t)] + \frac{a^2}{4} \cdot \Delta(t) \right] \quad [5]$$

5 L'équation 5 correspond à l'équation centrale utilisée pour calculer en direct le niveau de puissance des ultrasons focalisés. A partir de la solution de l'équation différentielle du second ordre, correspondant à l'équation 4, on peut voir que le paramètre  $a$  est relié au temps de réponse caractéristique  $t_r$  de la boucle de régulation, par l'expression  $a=2/t_r$ . On suppose que dans les équations 4 et 5, toutes les fonctions  
10 utilisées pour calculer la puissance  $P(t)$  sont précisément connues. On peut également vérifier, comme le montre l'équation 6 ci-dessous, que la température observée expérimentalement  $T(t)$ , tend asymptotiquement vers le profil  $\Theta(t)$  :

$$\Theta(t) - T(t) = \frac{d\Delta}{dt}(t) = [\Theta(0) - T(0)] \cdot \left(1 - \frac{a}{2} \cdot t\right) \cdot \exp\left(-\frac{a}{2} \cdot t\right) \quad [6]$$

Comme déjà noté plus haut, dans une expérience réelle, les coefficients  
15 d'absorption des ultrasons  $\alpha_2$  et le paramètre de diffusion de la chaleur  $\alpha_1$ , ainsi que leur dépendance en température, sont inconnus. Ces paramètres  $\alpha_1$  et  $\alpha_2$  dépendent de la composition du tissu biologique 410, de processus physiologiques, telle que la perfusion, et de changements irréversibles intervenant pendant la procédure de chauffage, par exemple dans les procédures d'ablation. Ainsi, un système de régulation  
20 doit il être tolérant vis à vis des erreurs sur les paramètres  $\alpha_1$  et  $\alpha_2$ .

Seul le profil  $\Theta(t)$  et sa dérivée sont précisément connues.

Aussi, lorsque la puissance ultrasonore est calculée en direct à partir de l'équation 5, deux difficultés apparaissent :

1)  $T_{\max}(t)$  et  $\nabla^2 T_{\max}(t)$  telles qu'elles sont obtenues à partir de la cartographie de la  
25 température issue de l'IRM, sont affectées par le bruit.

2) les valeurs de  $\alpha_1$  et  $\alpha_2$  et leur dépendance en température ne sont pas précisément connues, de même leur sensibilité à la nécrose par chauffage (par exemple dans les procédures d'ablation) et les paramètres physiologiques telle que la perfusion, ne sont

pas connus avec précision.

Toute erreur pouvant affecter  $\alpha_1$  et  $\alpha_2$  peut être traitée comme une erreur de paramètre dans une boucle de contrôle, selon un modèle linéaire. Ainsi, des estimations des valeurs initiales de  $\alpha_1$  et  $\alpha_2$  seront choisies, puis utilisées pendant la procédure de chauffage, pour le calcul de la puissance ultrasonore, conformément à l'équation 5.

Une analyse théorique de l'effet de l'erreur sur les paramètres  $\alpha_1$  et  $\alpha_2$  dans l'équation 5 met en évidence les effets suivants :

- 1) Une estimation erronée du paramètre  $\alpha_2$  diminue l'efficacité de la boucle de régulation ; il peut en effet s'ensuivre une possibilité de dépassement de la température souhaitée ou une valeur de la température déterminée trop faible ; ceci a alors pour conséquence une augmentation du temps de convergence. Quoiqu'il en soit, même dans ces conditions, la température expérimentale tend toujours asymptotiquement vers le profil prédéterminé de l'évolution temporelle de la température.
- 2) Une estimation erronée du paramètre  $\alpha_1$  conduit à un décalage constant, dans la zone où le profil  $\Theta(t)$  est plat, des valeurs de la température, entre les valeurs de la température mesurées expérimentalement et le profil  $\Theta(t)$ . Ce décalage est proportionnel à la dérivée première par rapport au temps, du Laplacien, multipliée par l'erreur absolue sur  $\alpha_1$ , fois  $a^2$ . Afin d'estimer cet effet, la dérivée du Laplacien a été déterminée en utilisant une régression linéaire de la courbe représentée sur la figure 5, entre 150 et 250 s. Sa valeur est de l'ordre de  $0.01 \text{ K.mm}^{-2}.\text{s}^{-1}$ , ce qui conduit à un décalage en température approximativement égal à  $0.1^\circ\text{C}$ . Ainsi, l'erreur sur la température réelle ne devrait pas être directement observée du fait de la limitation de la précision des mesures thermométriques par résonance magnétique, à cause du bruit.

L'influence de l'erreur sur les valeurs  $\alpha_1$  et  $\alpha_2$  sur l'efficacité du contrôle de la température par l'ensemble de traitement thermique conforme à l'invention est étudiée expérimentalement, sur un morceau de viande fraîche, ci-dessous.

Selon l'étape 1, les paramètres  $\alpha_1$  et  $\alpha_2$  doivent être estimés. Ceci est réalisé, dans un premier temps à partir d'une expérience préliminaire avec une puissance d'ultrasons focalisés constante. Le paramètre  $\alpha_1$  est calculé à partir de la dérivée par

rapport au temps, de la température au point focal, divisée par la moyenne (sur cinq images IRM) du Laplacien. Il est calculé immédiatement après l'extinction de l'émission des ultrasons focalisés et est exprimé en  $\text{mm}^2/\text{s}$ . Le paramètre  $\alpha_2$  (la vitesse de dépôt de l'énergie au point focal prenant en compte la distribution spatiale de la puissance des ultrasons focalisés) est calculé à partir de la dérivée, au temps initial, de la température du point focal, par rapport à la puissance des ultrasons focalisés (lorsque les ultrasons focalisés sont émis et que la diffusion est négligeable, voir l'équation 1). Il est exprimé en  $\text{K.s}^{-1} \cdot (\text{mV})^{-2}$ . La précision estimée pour  $\alpha_1$  et  $\alpha_2$  est meilleure que 10%, comme on peut le déduire d'expériences répétées. Les valeurs numériques obtenues de cette façon peuvent être directement utilisées dans l'équation 5 pour calculer, à chaque fois qu'une nouvelle cartographie de la température est disponible, la valeur réelle de la puissance devant être fournie par le générateur 120.

Selon l'étape 2, un profil de l'évolution temporelle souhaitée de la température au point focal est défini avant le début de chaque expérience. Ce profil comporte une partie initiale croissante, correspondant à une moitié de la période de la fonction cosinus, suivi d'une partie constante en température. La dérivée première de la courbe correspondant à ce profil, est continue et peut être calculée numériquement par ordinateur.

L'étape 3 est mise en œuvre grâce aux moyens de cartographie 200.

Les étapes 4 à 6 sont mises en œuvre grâce aux moyens d'évaluation de traitement numérique de la distribution spatiale de la température 320. Les phases sont calculées à partir des signaux IRM, obtenus grâce aux moyens de cartographie 200. Les changements de fréquence de résonance de l'eau sont calculées à partir de ces phases. Les changements de température sont calculés à partir de ces changements de fréquence.

La température maximum  $T_{\max}(t)$  et l'intégrale  $\Delta(t)$  sont directement déduites des cartographies obtenus par IRM, respectivement au cours des étapes 5 et 6. L'intégrale  $\Delta(t)$  (Equation 2c) est calculée numériquement à l'aide de la station de travail 310.

Au cours de l'étape 6, les pertes locales de l'énergie thermique sont réévaluées à l'aide des moyens d'estimation des pertes locales de l'énergie thermique 340.

Selon l'étape 7 du procédé conforme à la présente invention, l'opérateur

Laplacien  $\nabla^2 T(\vec{r}, t)$  est appliqué au traitement des cartographies de la température obtenues par IRM. La valeur de ce Laplacien au point focal est calculé, en utilisant la méthode des éléments fins, en combinaison avec un filtre temporel de réduction du bruit. Ce filtre utilise un rapport de pondération binomial égal à 1 : 4 : 6 : 4 : 1, sur cinq  
5 images. Cette étape 7 est mise en œuvre avec les moyens de détermination de la valeur de la puissance 330.

Finalement, la puissance est calculée grâce à l'équation 5 et la valeur calculée est envoyée au convertisseur 140 (étape 8). L'étape 8 est mise en œuvre avec les moyens de commande 350 des moyens générateurs d'énergie 100.

10 La durée totale de calcul pour traiter chaque cartographie de distribution spatiale de la température, c'est à dire chaque cycle de l'ensemble des étapes 3 à 8 décrites ci-dessus, est inférieure à 250ms.

Afin d'analyser la tolérance vis-à-vis des erreurs dans les estimations initiales de  $\alpha_1$  et  $\alpha_2$ , plusieurs procédures de chauffage ont été mises en œuvre avec les paramètres  
15  $\alpha_1$  et  $\alpha_2$  variant sur une large gamme. Cette gamme va de 0 à 300 % d'une valeur prédéterminée, pour  $\alpha_1$ , et de 40 à 250 %, pour  $\alpha_2$ . Cette valeur prédéterminée est celle obtenue à partir des mesures préliminaires exposées ci-dessus. Des temps d'attente de 30 minutes ont été introduits entre les expériences successives dans le but d'atteindre les lignes de base en température, spatialement uniformes dans l'échantillon et identiques  
20 pour chaque expérience. Neuf résultats représentatifs sont reportés sur la figure 6. Ces résultats montrent que le système a une large tolérance vis-à-vis des erreurs sur les estimations des valeurs initiales de  $\alpha_1$  et  $\alpha_2$ . Quoi qu'il en soit, on peut noter que la boucle de contrôle devient instable seulement lorsque  $\alpha_1$  est fortement surestimé. Cette instabilité est exacerbée lorsque  $\alpha_1$  est fortement surestimé et  $\alpha_2$  est sous-estimée. Cet  
25 effet peut être attribué au bruit expérimental des mesures de la température par IRM. Lorsqu'un calcul affecté par le bruit, conduit à une surestimation de la valeur du Laplacien (les dérivées secondes étant sensibles au bruit), la puissance des ultrasons focalisés appliqués augmente dans une proportion égale à  $\alpha_1$  et  $\alpha_2$ , où  $\epsilon$  est la surestimation du Laplacien. Une augmentation de la puissance des ultrasons focalisés  
30 conduit à une forte augmentation du Laplacien dans le tissu biologique 410 et de ce fait, à une nouvelle augmentation de la puissance des ultrasons focalisés. Cette réaction

positive cessera après un temps approximativement égal à  $2/a$ , grâce à une réaction négative dans la boucle de contrôle. Ceci explique la périodicité des instabilités dans ce cas extrême.

La force de la réaction négative sur la boucle de régulation correspond au paramètre  $a$ . En effet, comme nous l'avons vu plus haut le paramètre  $a$ , est égal à deux fois l'inverse du temps de réponse caractéristique  $t_r$  ( $a=2/t_r$ ). La valeur de ce paramètre est indiquée pour chaque exemple de la figure 6. En général, les valeurs de  $a$  de  $0,1 \text{ s}^{-1}$  à  $0,2 \text{ s}^{-1}$  sont suffisantes pour atteindre des temps de montée en température similaires à ceux du profil  $\Theta(t)$ , même lorsque des valeurs fortement erronées de  $\alpha_1$  et  $\alpha_2$  sont utilisées. C'est seulement dans le cas extrême où  $\alpha_1$  est fortement sous-estimé et  $\alpha_2$  est surestimé (voir figure 6, en bas à droite), que  $a$  doit être augmentée jusqu'à la valeur de  $0,40 \text{ s}^{-1}$  pour obtenir un recouvrement avec le profil prédéterminé de l'évolution temporelle de la température. La valeur de  $a$  optimale, expérimentalement trouvée (dans tous les cas, sauf les cas d'erreurs extrêmes sur  $\alpha_1$  et  $\alpha_2$ ), est de  $0,2 \text{ s}^{-1}$ , le temps de réponse de la boucle de régulation correspondante étant de 10 s. Lorsque la force de la réaction négative est augmentée, une correction plus rapide des erreurs sur les paramètres initiaux est obtenue, mais l'amplitude de la puissance des ultrasons focalisés et des fluctuations en température autour de la valeur prédéterminée est aussi augmentée.

La mise en œuvre et les performances de l'ensemble de traitement selon l'invention décrit ci-dessus, sont illustrées ci-dessous à l'aide de deux exemples.

Exemple 1 : Utilisation de l'ensemble de traitement thermique, conforme à la présente invention, dans le cadre de mesures *in vitro*

Selon cet exemple, un protocole de montée en température de  $10^\circ\text{C}$  est mis en œuvre sur un échantillon de viande fraîche. La température initiale est égale à  $15^\circ\text{C}$ . Avec ce protocole, aucune modification irréversible du tissu biologique 410, résultant de ce profil d'évolution temporelle de la température, n'est attendue. La figure 7 représente l'évolution de la température maximum en fonction du temps. Dans la partie plate de cette courbe, l'élévation moyenne de la température est de  $9.97^\circ\text{C}$ , avec un écart type égal à  $0.19^\circ\text{C}$ . Cet écart type doit être comparé à celui, égal à  $0.18^\circ\text{C}$ , qui est obtenu par les mesures de température effectuées sans chauffage par ultrasons focalisés

(c'est à dire ce qui correspond à la ligne de base du bruit dans les mesures de température). Sur la figure 5, est reporté le Laplacien calculé en direct. L'atténuation observée sur la partie constante en température correspond à la diminution des gradients en température autour du point focal. L'amplitude de la puissance appliquée en direct est reportée, quant à elle, sur la figure 8. A cause du bruit de mesure, la valeur calculée du Laplacien et l'amplitude de la puissance fournie par le générateur, présentent une fluctuation de l'ordre de 10%, approximativement. Ceci n'a qu'un faible effet sur la température résultante, car la fréquence de fluctuation (c'est à dire l'inverse de la résolution temporelle de la cartographie par résonance magnétique) est beaucoup plus grande que l'inverse du temps de réponse ( $\tau$ ) spécifique au chauffage du tissu biologique 410.

La figure 9 montre la stabilité en température obtenue avec un profil à trois paliers (15, 25, 30 °C). L'écart type est égal à 0.35°C, 0.36°C et 0.40°C, respectivement pour des montées en température à 15°C, 25°C et 30°C. Les résultats représentés sur la figure 9 confirment la grande stabilité en température, sur une large gamme de montée en température, du système de régulation de l'ensemble de traitement thermique conforme à la présente invention.

Exemple 2 : Utilisation de l'ensemble de traitement thermique, conforme à la présente invention, dans le cadre de mesures *in vivo*.

En adoptant une procédure analogue à celle mise en œuvre dans le cas de l'exemple 1, des expériences ont été menées *in-vivo*, sur une cuisse de rat. Les résultats correspondants sont montrés sur la figure 10. La résolution temporelle est de 0.5s. La température moyenne, entre 90 et 120 s après le début de l'expérience, est de 54.9°C (la valeur du profil à atteindre est égale à 55°C) avec un écart type de 0.33°C. Les figures 7, 9 et 10 montrent que l'on peut contrôler la température avec une précision proche de celle donnée par les mesures de température effectuées *in vitro* ou *in vivo*.

Il a été décrit ci-dessus un mode de réalisation de l'invention correspondant à un ensemble de traitement par hyperthermie locale par ultrasons focalisés, contrôlés par IRM, mais l'invention couvre une gamme plus large d'ensembles de traitement thermique. Aussi, on comprendra que l'invention peut être généralisée aux cas où la chaleur est, par exemple, apportée par un laser, des micro-ondes ou des ondes radiofréquence, des ultrasons focalisés, etc. On comprendra également que d'autres



moyens de mesure de la température, peuvent être utilisés dans l'ensemble de traitement thermique conforme à la présente invention, à la place de l'IRM.

De même l'évaluation et la traitement numérique de la distribution spatiale de la température ont été décrits ci-dessus comme étant effectués à l'aide du Laplacien.

- 5 D'autres moyens d'effectuer cette évaluation peuvent être utilisés sans sortir du cadre de l'invention ;

## REVENDICATIONS

1. Ensemble pour le traitement thermique d'une zone cible d'un tissu biologique (410), comprenant

- 5 - des moyens générateurs d'énergie (100) pour fournir localement de l'énergie dans la zone cible ;
- des moyens (200) pour mesurer et enregistrer la température dans la zone cible;
- une unité de contrôle (300) comprenant des moyens (330) pour déterminer, à partir de la température mesurée dans la zone cible, la quantité d'énergie devant être fournie à la
- 10 zone cible, et des moyens pour commander (350) aux moyens générateurs de l'énergie (100), de délivrer cette valeur de la puissance ;
- caractérisé par le fait que l'unité de contrôle (300) comprend en outre des moyens de traitement numérique (320), point par point, de la distribution spatiale de la température dans la zone cible et son environnement, pour calculer des gradients de température.

15 2. Ensemble de traitement thermique selon la revendication 1, caractérisé par le fait que l'unité de contrôle (300) comprend en outre des moyens (340) pour estimer les pertes locales en énergie thermique, à partir d'une estimation de la conduction thermique et de la distribution spatiale de la température dans la zone cible et son environnement.

20 3. Ensemble de traitement thermique selon l'une des revendications précédentes, caractérisé par le fait que les moyens générateurs d'énergie (100) émettent des ultrasons focalisés.

4. Ensemble de traitement thermique selon l'une des revendications précédentes caractérisé par le fait que les moyens (200) pour mesurer et enregistrer la distribution

25 spatiale de la température comprennent un appareil d'imagerie par résonance magnétique.

5. Ensemble de traitement thermique selon l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce qu'il comprend des moyens d'évaluation de la distribution spatiale, dans la zone cible et son environnement, de l'énergie fournie à la zone cible.